UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

U. E. R. DE SCIENCES MÉDICALES - PURPAN

ANNÉE 1972 N° 64

ESSAI CLINIQUE D'UN NOUVEAU SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT : LE 2610 TH ou GLISOXEPIDE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1972

par

Michel SOUSMANNE

MEMBRES DU JURY

MM.	DENARD	*Président*
	RIBAUT	*Assesseurs*
	GLEIZES	
	LASSERRE	
	VOISIN	*Suppléant*

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE
1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0043

ESSAI CLINIQUE D'UN NOUVEAU SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT : LE 2610 TH ou GLISOXEPIDE

ESSAI CLINIQUE D'UN NOUVEAU
SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT :
LE 2610 TH ou GLISOXEPIDE

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

U. E. R. DE SCIENCES MÉDICALES - PURPAN

ANNÉE 1972 N° 64

ESSAI CLINIQUE D'UN NOUVEAU SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT : LE 2610 TH ou GLISOXEPIDE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1972

par

Michel SOUSMANNE

MEMBRES DU JURY

MM. DENARD	*Président*
RIBAUT, GLEIZES, LASSERRE	*Assesseurs*
VOISIN	*Suppléant*

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE

1972

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL
UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	.....	.....
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Médecine Interne	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Physiologie	M. LE TALLEC	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

UNIV. LEIDEN BIBL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.-L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-Gastro-Antérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Nephrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Rangueil
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIS A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J.-P.

Liste arrêtée le 10 juin 1972

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891).

A mes parents

A ma femme

A mes grand'mères

A mon oncle et à ma tante

A ma sœur

A mes beaux parents

A toute ma famille.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DENARD

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique Climatologie.
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez inspiré le sujet de cette Thèse.
Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury.
Nous avons toujours été reçus avec beaucoup de bienveillance dans votre service.
Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur RIBAUT

Professeur de Pathologie Médicale.
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons pu bénéficier de votre enseignement, aussi bien à la Faculté que dans votre service. Nous sommes heureux de vous exprimer notre reconnaissance, et nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de bien vouloir faire partie de notre jury.

Monsieur le Professeur GLEIZES

Agrégé de Pathologie expérimentale.

Nous vous remercions pour le précieux enseignement que vous nous avez prodigué, et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir siéger dans notre jury.

Monsieur le Docteur LASSERRE

Chargé de cours à l'Université Paul Sabatier.
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez bien voulu accepter de siéger dans le jury de notre Thèse.
Un long passage dans votre service nous a permis d'apprécier votre sens profond de l'humanité et votre attachement aux malades. Vous serez toujours pour nous un exemple.
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur VOISIN

Chargé de cours à l'Université Paul Sabatier.

A qui va notre admiration pour la clarté de votre enseignement, nous vous remercions de bien vouloir faire partie de ce jury.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE ET DE L'HOPITAL

A TOUS MES AMIS

AUX SECRETAIRES, AUX SURVEILLANTES
ET AUX INFIRMIERES
DES SALLES SAINT-LOUIS, SAINT-VINCENT, SAINT-ROCH,
ET SAINT-MICHEL, DE L'HOTEL-DIEU
ET DE L'HOPITAL LA GRAVE DE TOULOUSE

PLAN

I. — INTRODUCTION

II. — LES THERAPEUTIQUES ACTUELLES ANTI-DIABETIQUES

A. — Le régime

B. — Les thérapeutiques orales

1. — Les sulfamides

— Pharmacologie
— Métabolisme
— Mécanisme d'action
— Les effets secondaires
— Les indications
— Les contre-indications.

2. — Les biguanides

C. — L'insuline

III. — LE 2610 TH

A. — Pharmacologie

1. — Formule
2. — Mécanisme d'action
3. — Pharmacologie générale
4. — Pharmacocinétique
5. — Toxicité

B. — Résultats cliniques déjà obtenus

IV. — EXPERIMENTATION CLINIQUE PERSONNELLE

A. — Conditions d'expérimentation

B. — Les Observations

1. — Les diabètes gras
2. — Les diabètes métapléthoriques
3. — Les diabètes maigres.

C. — Résultats et commentaires

V. — CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Depuis trente ans, les sulfamides sont connus pour leur action hypoglycémiante. Mais ce n'est qu'en 1955, avec FRANKE et FUCHS qu'ils sont utilisés pour la première fois en thérapeutique humaine. Très rapidement on s'aperçoit que ces produits sont surtout efficaces dans le diabète modéré de la cinquantaine où persiste un certain degré de secrétion d'insuline.

Depuis de nombreux produits ont été créés par les services de recherche des laboratoires pharmaceutiques. Le dernier né est le :

2610 TH OU GLISOXEPIDE.

Après un bref rappel des diverses formes de thérapeutiques antidiabétiques, nous étudierons ce nouveau produit, d'abord sur un plan purement pharmacologique, puis nous rapporterons l'essai clinique que nous avons effectué chez quarante diabétiques hospitalisés.

LES THÉRAPEUTIQUES ANTIDIABÉTIQUES ACTUELLES

LE RÉGIME

Il est indispensable et doit toujours être prescrit quel que soit le traitement antidiabétique utlisé. En effet, le diabétique est un sujet dont la glycorégulation est fragile, il faudra donc le protéger par une alimentation réglée en fonction de sa maladie. Ce régime aura l'avantage d'amortir les vagues d'hyperglycémie post prandiales, et il placera les produits actifs dans les meilleures conditions possibles.

Deux erreurs sont à éviter : le régime de carence et le régime libéral.

Le risque du régime de carence, c'est de priver le malade d'éléments essentiels, en particulier chez le jeune diabétique où le développement physiologique peut être freiné par un régime trop restrictif. Un ralentissement métabolique est alors à craindre, avec possibilité d'apparition d'un syndrome de Mauriac : chétivisme, infantilo-nanisme, hépatomégalie et aspect myxoedemateux.

Les inconvénients du régime trop libéral ne sont pas moindres : il risque d'entraîner de graves menaces de surcharge.

Si le régime est trop riche en glucides, il existe alors des hyperglycémies post prandiales avec transformation en triglycérides des sucres non utilisés immédiatement. Les risques d'atherosclérose se trouvent alors augmentés.

Si l'excès est d'origine lipidique, on assiste à l'installation de la pléthore, et ici aussi possibilité d'accidents secondaires dus à l'artériosclérose.

Nos conclusions seront celles de l'Ecole Toulousaine :

Sur le plan qualitatif, pas plus de 35 % de la ration en glucides, et utilisation de lipides riches en acides gras poly-insaturés.

Sur le plan quantitatif, restriction par rapport aux normes actuelles.

LES THÉRAPEUTIQUES ORALES

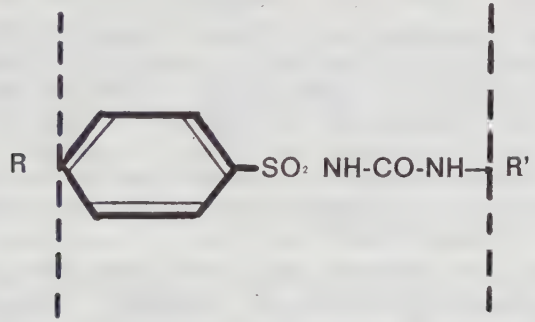
1. — LES SULFAMIDES

Leur mécanisme d'action est bien connu et correspond à la théorie de la stimulation pancréatique émise par LOUBATIERES dès 1944 : « Les sulfamides hypoglycémiants n'agissent que si le pancréas du malade peut répondre à la stimulation par une sécrétion suffisante de l'insuline endogène. »

— Pharmacologie

Pratiquement tous les sulfamides actuellement commercialisés pour leur action hypoglycémiante sont des dérivés de l'aryl sulfonyluré.

Tous ces produits ne diffèrent sur le plan chimique que par une double substitution sur le noyau benzénique et sur l'azote uréique de la formule générale :



L'activité hypoglycémiante est étroitement liée au type de substitution effectué en R et R'.

En ce qui concerne le groupement R, les substitutions les plus fonctionnelles sont :

— Méthylé, c'est le cas de la Tolbutamide ou DOLIPOL*

— Aminé, c'est le cas de la Carbutamide ou GLUCIDORAL*

— Chloruré, c'est le cas de la Chlorpropamide ou DIABINESE*

— Aryl, Aminol, Alkryl, c'est le cas de la Glibenclamide ou DAONIL*.

Pour le groupement R', l'activité hypoglycémiante est maximum pour des chaînes composées de trois à six atomes de

carbone, elle sera décroissante ensuite et disparaîtra pour des chaînes à dix ou douze atomes de carbone.

— Métabolisme

Les sulfamides hypoglycémiants sont rapidement absorbés à la faveur de l'alcalinité du milieu intestinal. Durant leur passage dans l'organisme ils subiront des modifications plus ou moins profondes et certains de leurs métabolites garderont une activité hypoglycémiante. Les sulfamides sont principalement éliminés par le rein, et leur lente élimination favorisera leur durée d'action. Il en résulte une scission en deux groupes : des sulfamides hypoglycémiants à durée d'action courte, c'est le cas par exemple, de la Tolbutamide, et des sulfamides hypoglycémiants à durée d'action longue comme par exemple la Chlorpropamide ou la Glibenclamide.

— Mécanisme d'action

Nous ne ferons qu'énumérer ici les différents modes d'action des sulfamides hypoglycémiants pour y revenir plus en détail lors de l'étude pharmacologique du 2 610 TH.

L'action dominante des sulfamides hypoglycémiants se fait sur la cellule béta des îlots de Langerhans par stimulation de l'insuline endogène; en conséquence, la présence du pancréas endocrine est indispensable. L'insuline est stockée dans la cellule béta Langerhansienne sous forme de granules visibles au microscope électronique. Au moment d'une stimulation par les sulfamides, on voit les granules migrer vers la membrane cellulaire et être ainsi libérés.

Il a été aussi démontré une action bétacytotrophe, c'est-à-dire qu'à longue échéance, les sulfamides hypoglycémiants augmentent le nombre et la surface des îlots de Langerhans actifs.

En dehors du pancréas, il existe une action hépatique par laquelle les sulfamides diminuent la glycogénolyse.

— Les effets secondaires

La toxicité des sulfamides hypoglycémiants est faible, même à longue échéance ces produits présentent peu d'inconvénients cependant il a été décrit :

Des hypoglycémies, en particulier dans certains cas, tels que chez des insuffisants rénaux ou hépatiques.

Des accidents cutanés et muqueux à type de prurit ou d'érythrodermie.

Des ictères.

Des accidents tératogènes, prouvés chez les animaux.

Des effets antabuses, ce sont les plus fréquents, ils se présentent sous forme de bouffées vaso motrices si la prise du médicament est précédée ou suivie de l'ingestion d'alcool.

— Les indications

L'indication principale reste le diabète gras de la cinquantaine quand le seul régime restrictif ne parvient pas à établir une glycorégulation sensiblement normale. Ils seront plus facilement utilisés chez des sujets à corpulence moyenne que chez des sujets obèses. Ils ne seront jamais associés à un autre sulfamide hypoglycémiant.

— Les contre-indications

La grossesse.

Les diabètes insulino-prives.

Les troubles hématologiques majeurs.

Les grandes insuffisances rénales.

2. — LES BIGUANIDES

Ils n'entrent pas tout à fait dans le cadre de notre étude. Leur mécanisme d'action est encore mal connu malgré de nombreux travaux effectués à ce sujet. Il semble qu'ils aient besoin d'une certaine quantité d'insuline pour être actifs et en augmentent l'activité.

Les biguanides augmentent le catabolisme des lipides.

Ils jouent un rôle sur la perméabilité de la membrane cellulaire et augmentent sa perméabilité au glucose.

Les biguanides seront indiqués chez les diabétiques obèses pour leur action lipolytique; dans les contre-indications des sulfamides, en particulier l'insuffisance rénale, et rappelons enfin qu'ils sont fréquemment associés avec les sulfamides en permettant d'obtenir des résultats impossibles à réaliser avec une seule des deux spécialités.

L'INSULINE

Nous dirons simplement de l'insuline que dans plus d'un cas, elle est irremplaçable. Elle trouvera son indication absolue dans le diabète maigre, elle sera utilisée dans les urgences, puis pour le rééquilibre d'un diabète gras où elle sera un traitement de transition avant de reprendre les thérapeutiques orales.

LE 2610 TH
OU GLISOXEPIDE

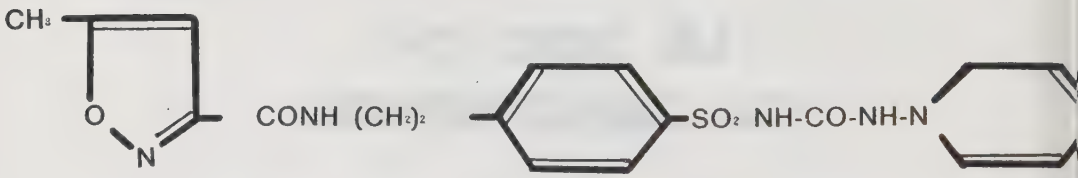
Le 2 610 TH est une sulfonylurée à action hypoglycémiante. Deux substitutions sur le groupement sulfonyluré ont abouti à ce nouveau produit qui n'est pas encore commercialisé mais qui a déjà fait l'objet de plusieurs études pharmacologiques et de quelques essais cliniques. Il se présente sous la forme de petits comprimés sécables dosés à 4 milligrammes de glisoxepide.

PHARMACOLOGIE

1. — LA FORMULE

Le 2 610 TH, ou BS 4 231, ou 22 410 RP, ou glisoxepide a pour nom chimique :

Hexamethylène imino 1 (methyl 5 isoxazol 3) carbonylamino 2 éthyl 4 phenyl sulfonyl) 3 urée;
et pour formule développée :

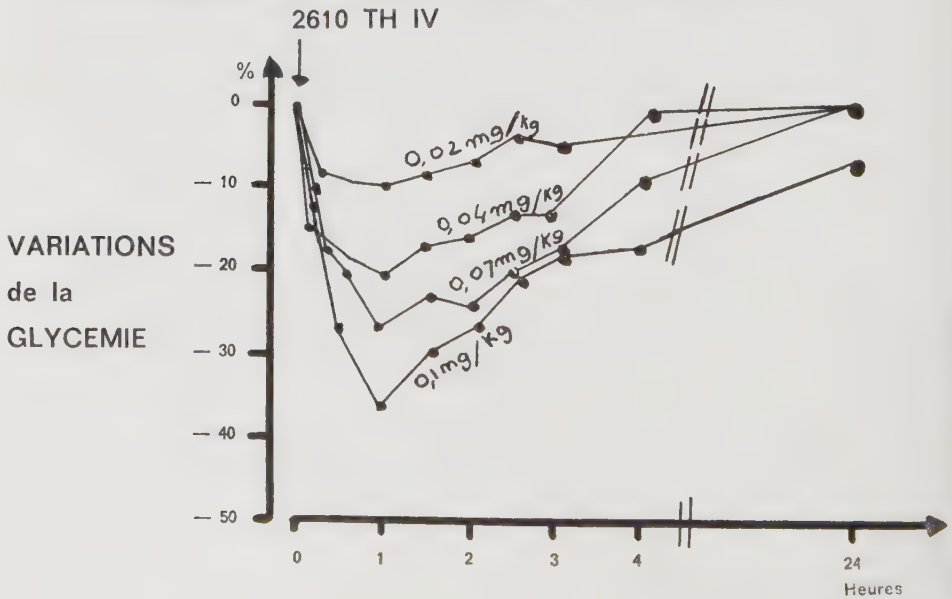


2. — MODE D'ACTION

Plusieurs expériences ont été réalisées sur l'animal pour démontrer l'activité hypoglycémiante du 2 610 TH, par le Professeur LOUBATIÈRES à Montpellier et le Docteur PULS en Allemagne.

— L'action hypoglycémiante

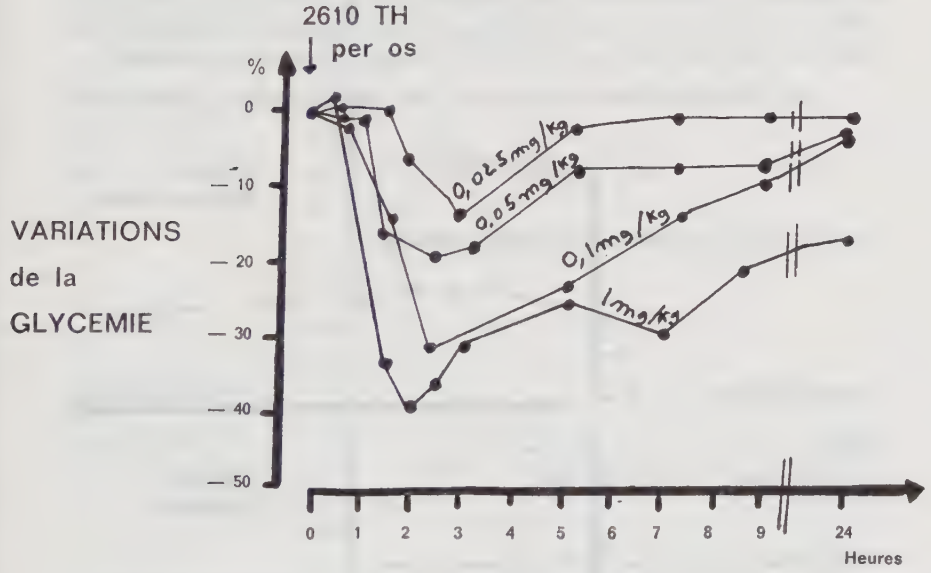
Tout d'abord la première expérience est réalisée sur un chien normal à jeun depuis 18 heures et éveillé; le produit étant injecté par voie intraveineuse à doses croissantes :
0,02 mg/kg — 0,04 mg/kg — 0,07 mg/kg — 0,1 mg/kg.
Les résultats ainsi obtenus sont portés sur une courbe :



Nous constatons à la lecture de cette courbe que l'effet hypoglycémiant de la drogue se manifeste immédiatement et d'une manière profonde. Il est maximum au bout d'une heure et cet effet est d'autant plus intense et d'autant plus durable que la dose s'accroît.

L'expérience précédente nous a donc montré que le 2 610 TH a une action hypoglycémiante par voie intraveineuse, une nouvelle expérience va nous permettre de juger si le produit est résorbé par le tube digestif et si l'action hypoglycémiante persiste après administration per os.

Dans ce but, le Professeur LOUBATIÈRES a utilisé 22 chiens auxquels il a donné par voie orale des doses croissantes de 2 610 TH : 0,025 mg/kg — 0,05 mg/kg — 0,1 mg/kg — 1 mg/kg. Tous les résultats obtenus sont portés sur une nouvelle courbe :

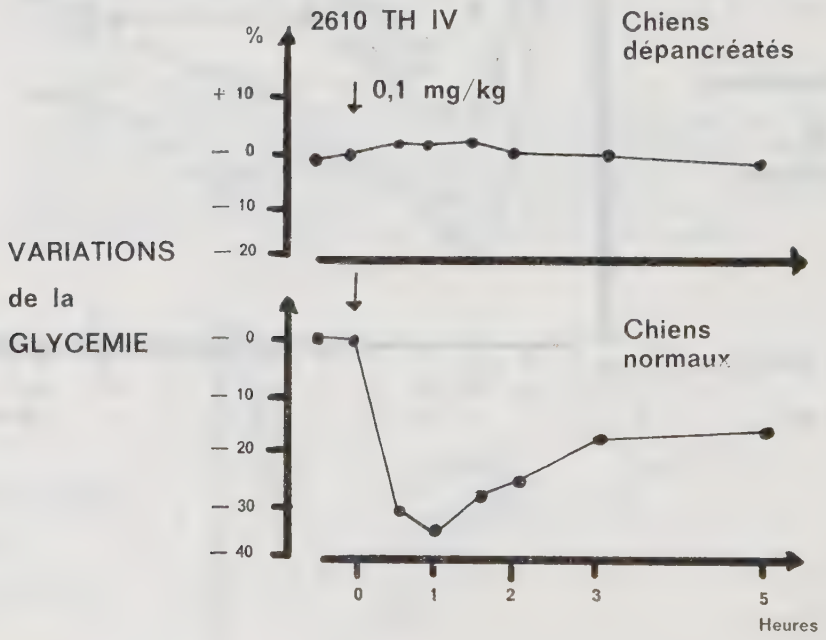


Dans le cas où le produit est introduit per os l'hypoglycémie se produit après un temps de latence de 30 à 60 minutes suivant la dose administrée. L'effet maximum est atteint entre deux et trois heures. L'action hypoglycémiante ici aussi est d'autant plus intense et d'autant plus durable que la dose s'accroît : pour une dose de 1 mg par kg cette action se prolonge durant plus de 24 heures.

Il est donc certain que le 2 610 TH est bien absorbé par voie digestive et qu'il manifeste administré de cette façon son action hypoglycémiante.

Par la suite une nouvelle expérience va nous permettre d'étudier l'action du 2 610 TH sur le pancréas, c'est-à-dire de savoir s'il agit sur les cellules béta des îlots de Langerhans pour en libérer l'insuline. L'expérience est faite sur un chien totalement dépancréaté par comparaison à un chien normal. Les deux groupes d'animaux étaient à jeun depuis 18 heures et l'animal dépancréaté ne recevait plus d'insuline depuis 24 heures. Il est alors administré aux deux groupes de chiens une dose de 0,1 mg par kg, de 2 610 TH par voie intraveineuse.

Les résultats sont portés sur les deux courbes suivantes :



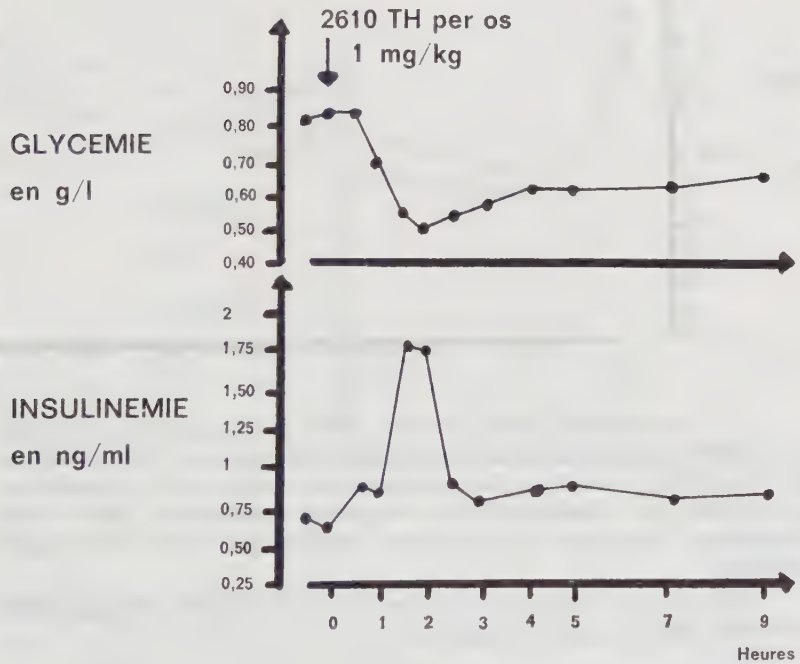
Nous constatons à la lecture de ces deux courbes que le 2 610 TH administré aux chiens dépancréatés n'a aucune action sur leur glycémie.

Donc le 2610 TH agit essentiellement en stimulant la sécrétion d'insuline endogène. La présence du pancréas endocrine lui est absolument nécessaire.

— Augmentation du taux de l'insulinémie

Six expériences ont été réalisées aux cours desquelles les animaux ont reçu par voie orale une dose de 2 610 TH, de 1 mg par kg. La glycémie ainsi que l'insulinémie ont été dosées dans le sang périphérique prélevé dans la veine jugulaire.

Les résultats sont portés sur les courbes suivantes :

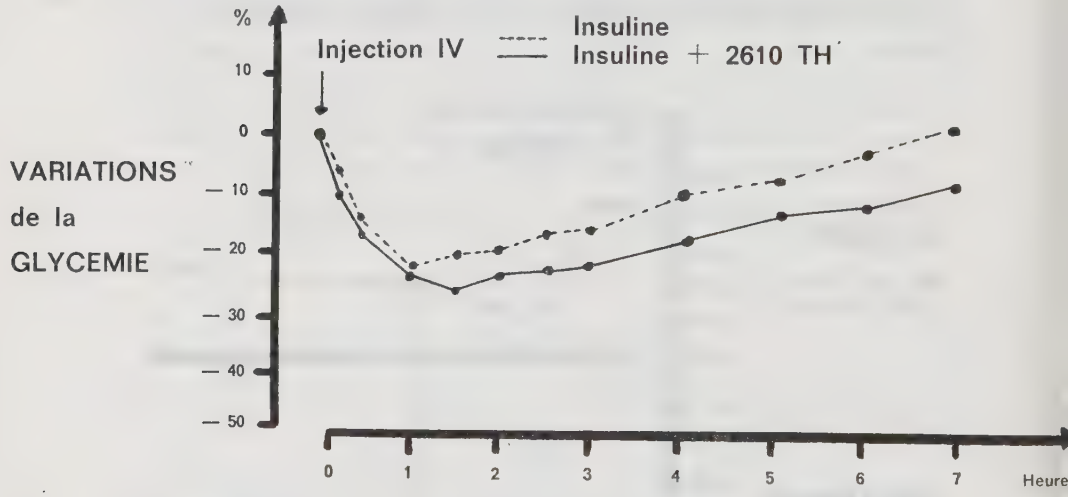


La lecture de ces courbes nous montre bien que *l'administration du 2 610 TH per os est suivie de l'augmentation du taux de l'insuline dans le sang périphérique,* avec un maximum entre 1 heure 30 et 2 heures, et des valeurs qui restent ensuite supérieures à la valeur de départ pendant les 9 heures que dure l'expérience.

— Action du 2610 TH sur l'insuline exogène

L'expérience est réalisée sur un chien totalement dépancréaté afin de dissocier ce mécanisme de l'action essentielle insulino-sécrétrice qui s'exerce sur les îlots de Langerhans. Deux épreuves sont réalisées à 24 heures d'intervalle : la première où un animal est soumis à une dose test d'insuline de 0,25 unités à 0,50 unités par kg par voie intraveineuse. On en mesure alors l'action hypoglycémiante.

La même épreuve est réalisée le lendemain mais en plus et immédiatement avant l'injection d'insuline l'animal reçoit 1 mg par kg de 2 610 TH par voie intraveineuse. Comme précédemment les résultats sont portés sur une courbe :



A la lecture de cette courbe nous constatons qu'il existe une différence d'aire entre la courbe représentant les résultats de l'expérience où l'insuline est injectée seule et la courbe représentant les résultats de la deuxième expérience; mais cette différence n'est pas suffisamment importante pour être significative.

On ne peut donc pas affirmer que le 2 610 *TH augmente l'activité de l'insuline exogène.*

— Action bétacytotrophe

La plupart des sulfamides hypoglycémiants ont la propriété de provoquer à longue échéance le développement des cellules béta insulino-sécrétrices. Nous allons essayer de voir si c'est aussi le cas du 2 610 TH. L'expérience est réalisée avec trois lots de souris : un lot témoin, un lot traité avec deux milligrammes par kg et par jour de 2610 TH et un lot traité avec cinq milligrammes par kg et par jour de 2 610 TH. Le traitement

est ainsi poursuivi pendant trente-cinq jours. Vingt-quatre heures après la dernière prise, les pancréas sont prélevés sur les animaux. Par une technique appropriée il a été possible de mesurer la surface des îlots de Langerhans, et de déterminer le rapport :

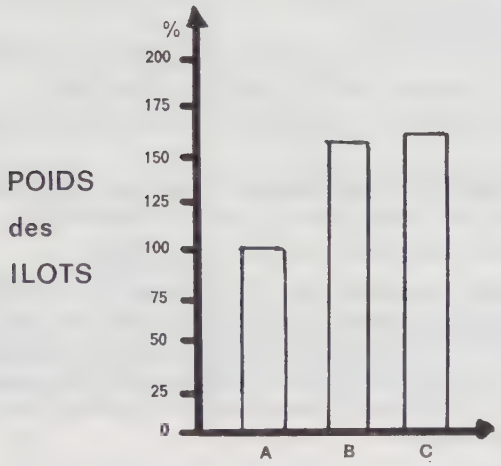
$$\frac{\text{Surface des îlots}}{\text{Surface totale du pancréas}}$$

qui est proportionnel au rapport :

$$\frac{\text{Volume des îlots}}{\text{Volume total du pancréas}}$$

comme l'ont établi HAIST et PUGH pour le rat.

Les résultats obtenus sont portés sur un diagramme :



A = Lot de souris témoins.

B = Lot de souris ayant reçu 2 mg par kg et par jour de 2 610 TH pendant 35 jours.

C = Lot de souris ayant reçu 5 mg par kg et par jour de 2 610 TH pendant 35 jours.

La lecture de ce diagramme démontre bien que le 2 610 TH administré chroniquement per os provoque une augmentation indiscutable de la masse du pancréas endocrine. Néanmoins il n'y a pas de différence significative entre la dose de 2 mg par kg et de 5 mg par kg.

Nous pouvons donc affirmer que le 2 610 TH est doué d'action bétacytotrophe.

— Action lipolytique

Aucune action anti-lipolytique n'a pu être mise en évidence. A une concentration de 10 microgrammes par ml de 2 610 TH on a trouvé une libération accrue de glycémie dans les cellules adipeuses isolées de la souris. On observe une augmentation sensible, dans ces conditions expérimentales, de l'activité lipolytique de l'adrénaline et de la caféïne.

Pour résumer ces différents modes d'action nous dirons que le 2 610 TH :

— Est un sulfamide hypoglycémiant très actif, agissant rapidement, que le produit soit administré par voie intraveineuse ou par voie orale.

— A absolument besoin du pancréas endocrine pour que son action se manifeste.

— Entraîne une augmentation rapide et considérable de la quantité d'insuline sécrétée par le pancréas.

— Ne semble pas augmenter l'activité de l'insuline exogène.

— Administré chroniquement per os, stimule la néogénèse des îlots de Langerhans et des cellules béta.

— Semble doué d'une action lipolytique.

Ce produit possède donc les propriétés essentielles d'un sulfamide hypoglycémiant, mais ce qui en fait sa valeur c'est qu'il est actif à des doses très faibles, notion importante pour un médicament appelé à être utilisé pour des traitements de longue durée où l'apport pondéral médicamenteux doit être le plus faible possible.

3. — PHARMACOLOGIE GENERALE

— Action sur le cœur et le système circulatoire

Chez le rat et le chien l'injection de doses importantes de 5 à 20 mg par kg de 2 610 TH par voie intraveineuse entraîne une hypertension passagère avec retour à la normale en dix minutes.

Seibel a étudié la libération des catécholamines sous l'action du 2610 TH. L'élimination légèrement accrue de Noradrénaline et celle nettement accrue d'Adrénaline que l'on observe sous l'action du 2 610 TH, sont considérées par l'auteur comme

un phénomène de régulation physiologique en réponse à la libération d'insuline provoquée par le 2 610 TH.

Pour HEISE le 2610 TH possède l'action pressive la plus faible par rapport à la Tolbutamide et à HB 419.

— Action sur le rein

A la dose de 80 mg par kg per os chez la souris, le produit ne donne dans les trois heures après la prise aucune modification de l'élimination du sodium, du potassium, de l'urée ou de l'acide urique. De même, le PH et le volume urinaire sont inchangés.

— Action sur le système nerveux central

Le produit s'est révélé sans action.

— Action bacterios tatique

Dans les infections expérimentales à streptocoques et à colibacilles de la souris, le produit est dépourvu d'activité aux doses de 0,125 et 0,5 g par kg per os.

Nous constatons que le 2 610 TH n'a aucune autre action que celle qu'il exerce sur le pancréas et que toutes les mesures ont été faites à des doses nettement supérieures à celles que nous aurons l'occasion d'employer en clinique.

4. — PHAMACOCINETIQUE

La résorption, la distribution et l'élimination du produit dans l'organisme ont été étudiés chez le rat et chez l'homme au moyen de produits radioactifs marqués au S 35.

— Chez le rat

Une dose de 0,5 mg par kg de 2 610 TH est incomplètement résorbée par le tractus intestinal. L'élimination s'effectue dans une proportion à peu près égale dans l'urine et dans les fèces. Au bout de 24 heures, on observe une élimination de 49 % de la dose ingérée. Les plus fortes concentrations sont trouvées dans l'urine entre deux et quatre heures après l'administration. Parmi les organes, le rein et le foie sont les plus imprégnés.

— Chez l'homme

Après administration orale de 1 mg de 2610 TH, la concentration maximale se trouve dans le sang veineux périphérique au bout de trois heures avec un taux de 2,4 microgrammes pour 100 ml. Vingt-quatre heures après l'administration, la concentration de S 35 atteint encore la moitié de la concentration

maximale. Au bout de sept heures, plus de la moitié de la dose administrée est éliminée par l'urine (56 %). Après vingt-quatre heures l'élimination par les deux voies est de 81 % de la prise; à ce moment l'élimination urinaire est de 74 %.

5. — TOXICITE

— Toxicité aiguë

L'étude de la toxicité aiguë du 2 610 TH a été effectuée chez la souris à la dose de 10 g par kg per os, chez le chat et le lapin à la dose de 4 g par kg per os et chez le chien à la dose de 2 g par kg per os.

Il n'y a qu'un seul chien qui après une prise de 2 g par kg de 2610 TH a présenté au bout de vingt minutes des vomissements. Chez les autres espèces, aucun signe d'atteinte toxique n'est apparu. A l'autopsie, aucune manifestation pathologique de quelque sorte que ce soit n'a été mise en évidence. En administration orale, il n'a pas été possible de déterminer une dose léthale 50. Nous remarquons surtout qu'à des doses si élevées, aucun animal n'est décédé du fait de l'hypoglycémie.

— Toxicité subchronique

Administré aux doses quotidiennes de 10, 30, 100 et 1 000 mg par kg per os pendant trois mois chez le rat et de 3, 10, et 100 mg par kg per os pendant trois mois chez le chien, le 2 610 TH s'est montré bien toléré. Le comportement, l'aspect et la croissance des animaux ayant servi à l'expérience sont identiques à ceux des animaux témoins. Les examens hématologiques et biologiques n'ont révélé aucun signe d'atteinte toxique.

— Effet tératogène

Aucun effet nocif sur la croissance in utéro du fœtus de lapine n'a été observé, lorsque le produit est administré à des lapines gestantes par voie orale, du jour 6 au jour 16, de leur gestation aux doses quotidiennes de 50, 5 et 0,5 mg par kg.

— Tolérance chez l'homme

Nous étudierons ce problème plus en détail à la suite de l'expérimentation clinique que nous avons faite chez quarante diabétiques.

ESSAIS CLINIQUES DÉJA PRATIQUÉS

Les expérimentations cliniques faites avec le 2 610 TH sont peu nombreuses.

SEIBEL après l'avoir utilisé chez dix diabétiques, arrivait aux conclusions suivantes : « Après avoir obtenu la stabilisation chez dix diabétiques stationnaires, traités avec succès par des médicaments habituels, nous avons remplacé le médicament en cours par le 2 610 TH en conservant par ailleurs toutes les autres conditions du traitement. La dose de 2 mg de 2 610 TH s'est avérée équivalente à 1 000 mg de tolbutamide, et à 5 mg de glibenclamide. La tolérance n'a fait l'objet d'aucune critique. »

Le Professeur SCHOFFLING, à Francfort, a montré que la dose de 2 mg de 2610 TH ne permettait pas le plus souvent d'obtenir chez le diabétique une baisse de la glycémie suffisante. La dose de 4 mg de 2 610 TH par malade est une dose hypoglycémiante et c'est à partir de ce rapport que les comprimés ont été dosés à 4 mg.

Il s'est avéré lors de notre propre expérimentation que la dose moyenne nécessaire était d'environ 10 mg soit deux à trois comprimés par jour.

Un autre essai clinique a été réalisé en traitement ambulatoire chez 236 diabétiques, à Innsbruck, duquel nous ne pouvons retenir que les doses d'entretien résumées dans le tableau suivant :

Posologie (mg)	58	44	20	26	6	46	8	7	21
Nombre de malades	1	2	3	4	5	6	8	10	12

Nous constatons à la lecture de ce tableau qu'il y a surtout des malades qui reçoivent la dose de 1 ou 2 mg et des malades qui reçoivent la dose de 6 mg de 2 610 TH. Il est vraisemblable que les premiers auraient eu une glycorégulation normale avec le seul régime, bien suivi.

CONCLUSION

Le 2 610 TH est un sulfamide hypoglycémiant bien toléré et efficace.

Sa toxicité est très faible.

Le produit est bien absorbé par voie digestive; et il est éliminé par les urines et par les selles.

La durée d'action d'une dose unique est de douze à quatorze heures.

Il est dépourvu d'action cardiovasculaire notable, d'action sur le système nerveux central et d'action bactéricide.

Il est présenté en comprimés sécables dosés à 4 mg.

EXPÉRIMENTATION CLINIQUE PERSONNELLE

Notre objet est d'étudier ici en détail les expérimentations cliniques faites au CHR de Toulouse chez quarante diabétiques hospitalisés.

CONDITIONS D'EXPÉRIMENTATION

Nous avons choisi quarante malades dont le diabète semblait être une indication des sulfamides hypoglycémiants. Nous avons toujours employé le 2610 TH seul à l'exception d'une seule observation. Tous les malades étaient soumis avant la mise en traitement à un examen clinique complet de même qu'à un examen biologique comprenant : une formule numération sanguine, une électrophorèse des protides, un bilan électrolytique sanguin et urinaire, un taux de cholestérol et enfin un cycle glycémique comprenant sept glycémies établies à 8 h 11 h 15 h 17 h 20 h 24 h et 3 h. Ce bilan biologique était répété à la sortie du malade de l'hôpital. Nous avons pratiqué aussi pour chaque malade un électrocardiogramme et un fond d'œil.

La plupart des malades étaient revus à la consultation à des intervalles plus ou moins réguliers, ceci nous permettant de surveiller le traitement ambulatoire continué après l'hospitalisation.

Durant cette hospitalisation, nous surveillions les glycosuries au moyen du bénédict et les taux de glycémie deux fois par semaine. L'alimentation a été définie pendant cette période, dans tous ses éléments suivant les normes que nous avons établies au début de cette étude (35 % de la ration alimentaire sous forme de glucides) et contrôlée par le service de diététique. Un régime de sortie a été prescrit à chaque malade.

Nous avons classé les observations suivant le type de diabète ce qui nous a donné :

24 cas de diabètes gras.

13 cas de diabètes métapléthoriques.

3 cas de diabètes maigres.

LES OBSERVATIONS

DIABETES GRAS

Observation N° 1 — M. SA... Jacques, âgé de 31 ans.

Hospitalisé du 15-12-71 au 28-12-71 pour équilibre d'un diabète gras de découverte récente.

— A l'entrée

Poids : 79 kg pour 1,63 m.

Bénédicts verts et taux de glycémie à 2,20 g par litre.

L'examen clinique montre une obésité importante mais il n'y a aucun retentissement secondaire du diabète et tout le reste de l'examen se révèle normal, ainsi que l'électrocardiogramme et le fond d'œil.

L'examen biologique complet ne révèle aucun chiffre pathologique et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,30	1,95	1,80	1,85	2,22	1,96	2,02

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés de 2 610 TH par jour, au malade à partir du 16-12-71 et il est soumis à un régime de 1 400 calories.

Le 21-12-71 les bénédicts sont bleus et les taux de glycémie à 1,50 et 1,42 g/l. Tout le temps de l'hospitalisation, les bénédicts restent bleus et les taux de glycémie aux environs de 1,40 g/l. Nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,65	1,45	0,75	1,20	1,45	1,30	1,25

Le malade est revenu en consultation le 2-3-72 et le 15-9-72.

Les taux de glycémie étaient respectivement de 1,78 g/l et de 1,56 g/l.

En conclusion

Bonne efficacité du 2 610 TH chez ce malade porteur d'un diabète gras. La dose nécessaire à son équilibre a été de 8 mg par jour. Il n'y a eu ni intolérance ni hypoglycémie.

Observation N° 2 — M. JO... Henri, âgé de 42 ans.

Hospitalisé du 15-11-71 au 26-11-71 pour équilibre d'un diabète gras.

— A l'entrée

Poids : 89,8 kg pour 1,67 m.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie à 1,40 g/l.

L'examen clinique ne peut être qu'objectif, l'interrogatoire étant impossible chez ce malade débile; nous relevons une tension artérielle à 15-10 et une tachycardie à 100 pulsations-minute. Le reste de l'examen est normal ainsi que l'électrocardiogramme; au fond d'œil, il existe une rétinopathie d'origine hypertensive.

L'examen biologique est sensiblement normal et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,26	1,05	1,52	1,30	1,44	1,48	1

— Evolution et traitement

Nous donnons trois comprimés de 2 610 TH par jour au malade le 16-11-71 et nous le soumettons à un régime à 1 400 calories.

Le 19-11-71 : bénédicts bleus glycémies : 1,08 - 1,24
Le 25-11-71 : bénédicts bleus glycémies : 1,41 - 1,20

Nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,40	1,20	0,91	1,20	1,04	1,18	1,58

Ce malade n'est jamais revenu à la consultation.

En conclusion

Bonne efficacité du 2 610 TH chez ce malade porteur d'un petit diabète gras. La dose nécessaire à son équilibre a été de 12 mg par jour. Pas de signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Observation N° 3 — M. LA... Jean, âgé de 52 ans.

Hospitalisé du 22-11-71 au 4-12-71 pour équilibre d'un diabète gras connu depuis six ans et mal équilibré par Chlorpropamide.

— A l'entrée

Poids : 95,2 kg pour 1,65 m.

Bénédicts bleus avec un taux de glycémie à 1,50 g/l.

L'examen clinique s'est révélé entièrement normal de même que l'électrocardiogramme et le fond d'œil.

L'examen biologique montre une anémie à 3 440 000 globules rouges par mm3 et le cycle glycémique révèle les chiffres suivants :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,30	1,28	1,48	1,24	1,52	1,34	1,18

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2 610 TH au malade à partir du 24-11-71 et nous le soumettons à un régime à 1 800 calories.

Le 26-11-71 : bénédicts bleus glycémies : 1,52 - 1,10

Le 30-11-71 : bénédicts bleus glycémies : 1,40 - 1,05

Nous ne relevons aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,41	0,65	1,05	1,25	1,18	1,06	1,10

Le malade n'est jamais revenu à la consultation.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2 610 TH chez ce malade porteur d'un diabète gras. La dose nécessaire à son équilibre a été de 8 mg par jour. Aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Observation N° 4 — M. CO... Pierre, âgé de 53 ans.

Hospitalisé du 11-04-72 au 28-04-72, pour équilibre d'un diabète gras connu depuis 1 an, mais non traité.

— A l'entrée

Poids 74 kg pour 1,70 m.

Bénédicts jaunes pour un taux de glycémie de 2,60 par litre.

On relève dans les antécédents de ce malade une hypertension ancienne à 16-10 et des crises d'angor. A l'examen clinique on ne note rien de particulier, la perception des pouls périphériques est normale. L'électrocardiogramme et le fond d'œil sont normaux.

Les chiffres biologiques ne révèlent rien de particulier et nous obtenons le cycle glycémique suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,22	2,20	3,05	2,65	2,20	2,12	2,04

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés de 2 610 TH par jour, au malade à partir du 12-04-72. Les glycémies restent élevées : 2,24 le 14-04-72. Nous augmentons la dose quotidienne de 4 mg à partir du 16-04-72. A cette dose nous nous apercevons que les glycémies du 18-04-72 et du 21-04-72 sont encore élevées : 1,70 - 1,90. Ce n'est qu'à la dose de 4 comprimés par jour que nous obtenons une bonne glycorégulation, le taux de glycémie est de 1,26 le 24-04-72.

Malgré la dose quotidienne de 16 mg nous ne relevons aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,98	1,62	1,48	1,70	1,32	1,44	1,28

M. CO... est revenu à la consultation le 26-05-72, le taux de sa glycémie était de 1,38; et nous notions un chiffre de 1,44 le 22-09-72, le malade étant toujours à la dose de 4 comprimés par jour de 2 610 TH.

En conclusion

Bonne efficacité du 2 610 TH chez ce malade porteur d'un diabète gras. On relève la nécessité d'employer une dose de 16 mg par jour mais il n'est apparu aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Observation N° 5 — M. LA... Jean-Marie, âgé de 54 ans.

Hospitalisé du 13-09-72 au 28-09-72 pour équilibre d'un diabète gras connu depuis 15 ans et découvert à l'occasion d'une orchite.

Ce diabète était traité par DOLIPOL* à la dose de 4 comprimés par jour dans un premier temps, puis 6 comprimés par la suite.

L'équilibre était très relatif, avec un régime très mal ou pas du tout suivi.

— A l'entrée

Poids : 93,500 kg pour 1,65 m.

Bénédicts jaunes pour un taux de glycémie de 2,50 g/l.

En dehors d'une pléthore importante, l'examen clinique ne montre rien de particulier. Les antécédents révèlent la présence d'un infarctus postérieur en 1956, qui est objectivé par l'électrocardiogramme avec des ondes q en D2 - D3 - VF. Le fond d'œil est normal.

A l'examen biologique tout s'avère normal et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,30	2,48	2,62	2,50	3	2,40	2,18

— Evolution et traitement

Nous donnons 3 comprimés par jour de 2 610 TH, au malade à compter du 14-09-72, et il est soumis à un régime à 1 800 calories.

Le 19-09-72 : bénédicts verts glycémies 2,30 - 2,62

Le 22-09-72 : bénédicts bleus glycémies 2,10 - 1,48

Le 27-09-72 : bénédicts bleus glycémies 1,12 - 1,24

Le 28-09-72 M. LA... a présenté un léger malaise hypoglycémique mais celui-ci était dû au fait que le malade n'avait pas pris son repas précédent en entier. Il n'y a pas eu de signe d'intolérance.

Le cycle glycémique à sa sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,42	0,82	1,48	1,22	1,36	1,48	1,44

En conclusion

Très bonne efficacité du 2 610 TH chez ce malade porteur d'un diabète gras. Présence d'un léger malaise hypoglycémique non imputable au produit. La dose nécessaire a été de 12 mg par jour.

Observation N° 6 — M. DE... Paul, âgé de 55 ans.

Hospitalisé du 20-10-71 au 17-11-71 pour équilibre d'un diabète gras connu depuis 2 ans et encore jamais traité.

— A l'entrée

Poids : 83,9 kg pour 1,67 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 2,10 g/l. L'examen clinique est sensiblement normal si ce n'est une hypertension artérielle à 18 - 10. L'électrocardiogramme montre un espace ST sous dénivelé dans les précordiales gauches. Au fond d'œil on relève un signe de croisement.

L'examen biologique ne révèle pas d'anomalies et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,05	1,62	2,42	2,12	2	2,16	1,96

— Evolution et traitement

Nous donnons 2 comprimés de 2 610 TH par jour au malade à partir du 22-10-71, et nous le soumettons à un régime à 1 400 calories. Les glycémies restent à 1,80 g, c'est pourquoi à partir du 29-10-71, nous augmentons la dose quotidienne de 1 comprimé. L'évolution nous donne alors les résultats suivants :

Le 2-11-71 : bénédicts bleus glycémie 1,38 - 1,68
Le 12-11-71 : bénédicts bleus glycémie 1,26 - 0,88
Le 16-11-71 : bénédicts bleus glycémie 1,34 - 0,74

Nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance mais la présence d'un léger malaise hypoglycémique le 5-11-71.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,34	0,74	0,94	1,74	1,34	1,16	1,26

En conclusion

Très bonne efficacité du 2 610 TH chez ce malade porteur d'un diabète gras. Pas de signe d'intolérance, mais léger malaise hypoglycémique. La dose nécessaire a été de 12 mg par jour.

Observation N° 7 — M. MA... Jean, âgé de 55 ans.

Hospitalisé du 15-10-71 au 12-11-71, pour équilibre d'un diabète gras découvert il y a un an et traité jusqu'à ce jour par un comprimé par jour de GLUCIDORAL*.

— A l'entrée

Poids 64 kg pour 1,52 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 1,96 g/l.

Nous sommes en présence d'un insuffisant cardiaque qui présente une tachyarythmie, des œdèmes des membres inférieurs et un encombrement des deux bases pulmonaires. La tension artérielle est à 15 - 7, les réflexes achilléens sont abolis, mais tous les pouls périphériques sont perçus. A l'électrocardiogramme nous relevons une hypertrophie ventriculaire droite, le fond d'œil quant à lui ne montre pas de rétinopathie diabétique.

L'examen biologique ne révèle rien de particulier et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,16	1,71	1,62	1,96	2,22	1,48	1,30

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2 610 TH au malade à partir du 20-10-71 et nous le soumettons à un régime à 1 800 calories. Les taux de glycémies du 22-10 et du 29-10 (1,53 et 1,82) nous obligent à augmenter la dose quotidienne de 1 comprimé le 30-10-71, ainsi nous obtenons des taux de glycémie normaux le 2-11-71 et le 9-11-71 : 1,46 et 1,14.

Nous ne relevons aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,66	1,85	1,14	1,08	1,74	1,34	1,36

Le malade est revenu à la consultation le 6-01-72, la glycémie est alors de 2,65 g, mais il semble qu'il y ait un relachement du régime.

En conclusion

Bonne efficacité du 2 610 TH chez ce malade porteur d'un diabète gras. La baisse d'efficacité enregistrée à la consultation est certainement due au fait que le malade suive bien moins le régime chez lui qu'à l'hôpital. Pas de signe d'intolérance ni d'hypoglycémie. La dose nécessaire a été de 12 mg par jour.

Observation N° 8 — Mme DU... Albertine, âgée de 60 ans.

Hospitalisée du 13-12-71 au 23-12-71, à la suite d'un coma hypoglycémique provoqué par DAONIL*. Malade porteuse d'un diabète gras connu depuis 7 ans et découvert à l'occasion d'un épisode de polydypsie, polyurie et polyphagie.

— A l'entrée

L'épisode comateux vite traité, nous avons :
Poids 72 kg pour 1,65 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie à 1,90 g/l.

L'examen clinique est normal à l'exception d'un artérite distale d'origine diabétique, avec fourmillements dans les pieds et diminution nette des indices oscillométriques. L'électrocardiogramme et le fond d'œil sont normaux.

A l'examen biologique on ne relève qu'une urée un peu haute à 0,50, et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,10	1,05	1,60	1,48	1,92	1,44	1,35

— Evolution et traitement

Nous donnons 2 comprimés par jour de 2 610 TH à la malade à dater du 14-12-71 et nous la soumettons à un régime à 1 600 calories.

L'évolution est très satisfaisante avec tous les bénédicts bleus et les taux de glycémie suivants :

Le 15-12-71 : 1,08

Le 21-12-71 : 1,35

Le 22-12-71 : 1,30.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,48	0,80	1,60	1,45	1,80	1,32	1,15

Nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

La malade s'est présentée à la consultation le 21-01-72 et le 2-06-72, les taux de glycémie étaient normaux.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2 610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète gras. Aucun signe d'intolérance ou d'hypoglycémie. La dose nécessaire a été de 8 mg par jour.

Observation N° 9 — Mme GI... Josephine, âgée de 69 ans.

Hospitalisée du 15-10-71 au 26-01-72 pour un syndrome œdémato-ascitique. Malade diabétique depuis 13 ans et dont le diabète est équilibré par deux comprimés par jour de DIABIPHAGE*. La mère et la sœur de la malade sont diabétiques.

— A l'entrée

Poids 60 kg pour 1,55 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie à 2,10 g/l.

L'examen clinique nous montre une ascite importante avec splénomégalie et hypertension portale. La tension artérielle est à 15 - 8. L'électrocardiogramme est normal, mais le fond d'œil n'a pu être vu à cause d'une cataracte bilatérale.

L'examen biologique est sensiblement normal.

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2 610 TH à la malade le 26-11-71 et nous la soumettons à un régime à 1 800 calories.

Les glycémies restent élevées : 1,92 le 30-11.

Nous augmentons la dose quotidienne de 1 comprimé; l'amélioration est alors sensible, les bénédicts sont bleus et nous avons comme taux de glycémie :

Le 4-12-71 : 1,70

Le 11-12-71 : 1,52

Le 23-12-71 : 1,10

Le 30-12-71 : 1,30.

Mais le 15-01 nous sommes obligés de passer à 4 comprimés par jour, la glycémie étant remontée à 2,40 g/l.

Pendant les 3 mois de l'hospitalisation nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie même à la dose de 4 comprimés par jour.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,54	2,12	1,62	1,80	3,12	1,96	1,32

Nous revoyons la malade à la consultation :

Le 21-02-72 : glycémie 1,12

Le 14-04-72 : glycémie 1,30

Le 15-09-72 : glycémie 1,45.

En conclusion

Le 2 610 TH présente une bonne efficacité chez cette malade porteuse d'un diabète gras. La dose nécessaire a été de 16 mg par jour. Mais avec un recul de 10 mois nous ne relevons aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Observation N° 10 — M. BO... Honoré, âgé de 69 ans.

Hospitalisé du 15-11-71 au 27-12-71 pour équilibre d'un diabète gras de découverte récente, à l'occasion d'un épisode de polyphagie, polydypsie et polyurie. La mère du malade était diabétique.

— A l'entrée

Poids 85 kg pour 1,70 m.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie de 1,32 g/l.

A l'examen clinique on note l'absence de tous les pouls périphériques, et une infection urinaire s'objectivant à l'examen biologique par un taux de globules blancs polynucléaires neutrophiles à 82 %. L'électrocardiogramme révèle une hypertrophie ventriculaire gauche et le fond d'œil nous montre une rétinopathie d'origine hypertensive de stade III.

Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,12	0,73	1,07	1,32	1,30	0,94	1,22

Nous donnons un comprimé par jour de 2 610 TH au malade à partir du 20-11-71 et nous le soumettons à un régime à 1 600 calories. La thérapeutique est bien tolérée, mais l'addition d'un régime bien suivi et d'un sulfamide hypoglycémiant actif va entraîner chez ce malade des phénomènes d'hypoglycémie. Nous obtenons par exemple un taux de glycémie à 0,50 g/l le 3-12-71.

En conclusion

Bonne efficacité du 2 610 TH chez ce malade porteur d'un diabète gras, mais la glycorégulation est assurée uniquement par le régime.

Observation N° 11 — M. BR... Joseph, âgé de 70 ans.

Hospitalisé du 4-01-72 au 2-03-72 pour équilibre d'un diabète gras connu depuis 8 ans mais très mal traité.

— A l'entrée

Poids : 58 kg pour 1,55 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 1,95 g/l.

L'examen clinique nous montre une insuffisance cardiaque avec tachyarythmie et encombrement des bases pulmonaires, une artérite des membres inférieurs avec des troubles cutanés et une diminution des indices oscillométriques. L'état général de ce malade est très altéré.

L'examen biologique révèle une infection d'origine pulmonaire avec 11 400 globules blancs et 82 % de polynucléaires neutrophiles.

Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,95	0,90	1,70	1,80	1,95	1,70	1,20

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés de 2 610 TH par jour au malade à partir du 6-01-72. La glycorégulation s'établit rapidement avec des bénédicts toujours bleus et des taux de glycémie :

Le 11-01-72 : 1,60

Le 18-01-72 : 1,40

Le 25-01-72 : 1,28

Le 1-02-72 : 1,15

Le 8-02-72 : 1,23

Le 25-02-72 : 1,12.

Nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,12	1,05	1,02	0,95	1,20	1,66	1,04

Nous avons revu le malade à la consultation le 12-04-72, le taux de la glycémie était alors de 0,95 g/l.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2 610 TH chez ce malade porteur d'un diabète gras. Pas de signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie. La dose nécessaire a été de 8 mg par jour.

Observation N° 12 Madame NE... Benjamine, âgée de 75 ans.

Hospitalisée du 16-12-71 au 24-12-71 à la suite d'un coma hypoglycémique. Malade porteuse d'un diabète gras découvert il y a dix ans et traité par le régime et DOLIPOL* à la dose de 1 comprimé par jour.

— A l'entrée

Poids 79,3 kg pour 1,51 m.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie de 1,26 g/l.

L'examen clinique nous révèle une malade atteinte d'insuffisance cardiaque, hypertendue (18 — 10), et artéritique avec une abolition des pouls distaux.

L'examen biologique est sensiblement normal et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,10	1,20	1,08	1,04	1,12	1,26	1,02

— Evolution et traitement

Devant ces chiffres de glycémie assez bas, nous ne donnons qu'un comprimé par jour de 2610 TH à la malade et nous la soumettons à un régime de 1 600 calories.

Comme pour l'observation N° 10, ici aussi, le régime à lui seul rétablit une glycorégulation normale, en effet, avec le 2610 TH nous avons obtenu un taux de glycémie un peu bas : 0,74 le 23-12-71.

En conclusion

Le 2610 TH a fait baisser la glycémie de cette malade mais le régime à lui seul suffit pour obtenir une glycorégulation normale.

Observation N° 13 — Monsieur DE... Pierre, âgé de 77 ans.

Hospitalisé du 28-03-72 au 12-04-72, pour un accident vasculaire cérébral, diabétique connu depuis 10 ans, et bien équilibré par le régime et l'association sulfamide + biguanide. L'accident vasculaire cérébral est à l'origine du déséquilibre du diabète.

— A l'entrée

Poids 85 kg pour 1,68 m.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie à 1,56 g/l.

L'examen clinique nous révèle un souffle systolique apéxien de cardiosclérose, une hypertension artérielle à 20-9, et tous les signes d'une hémiplégie gauche. Les pouls distaux sont abolis. L'électrocardiogramme nous montre des extra-systoles ventriculaires mais le fond d'œil est normal.

A l'examen biologique on relève une urée de 0,64 et une anémie à 3 800 000 globules rouges.

Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
0,92	1,22	0,95	1,16	1,53	0,82	1,36

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH au malade à partir du 29-03-72. Les chiffres des glycémies sont rapidement régularisés mais la posologie est un peu forte puisque nous relevons un chiffre de 0,64 g/l le 5-04-72. A partir du 8-04-72 nous ramenons la dose quotidienne à 1 comprimé, le régime restant à 1 800 calaries.

Le cycle glycémique de sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
0,80	1,22	0,92	1,06	1,50	1,34	1,08

Avec une dose quotidienne de 4 mg, nous n'avons plus relevé d'hypoglycémie, ni de signe d'intolérance.

Nous avons revu le malade à la consultation le 7-09-72, la glycémie était alors à 1,12 g/l.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez ce malade porteur d'un petit diabète gras. Pas de signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie. La dose nécessaire a été de 4 mg par jour.

Observation N° 14 — Madame BE... Albine, âgée de 81 ans.

Hospitalisée du 17-2-72 au 24-3-72 pour une fistule recto-vésicale, qui a entraîné un déséquilibre du diabète connu depuis trente ans. Celui-ci était équilibré par un comprimé par jour de DIABINESE*. Il existait de nombreux diabétiques dans la famille de la malade.

— A l'entrée

Poids : 90 kg pour 1,65 m.

Bénédicts jaunes pour un taux de glycémie à 2,98 g/l.

L'examen clinique nous montre un état général très altéré avec fécalurie secondaire à la fistule, et infection urinaire. Les pouls périphériques distaux ne sont pas perçus. L'électrocardiogramme et le fond d'œil sont normaux.

Les résultats biologiques objectivent l'infection urinaire avec 12 600 globules blancs dont 90 % de polynucléaires neutrophiles.

Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,40	2,92	2,78	3,02	2,40	1,80	1,76

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH à la malade à partir du 20-2-72 et nous la soumettons à un régime à 1 600 calories. A cette dose, les bénédicts sont soit jaunes soit briques et le taux de glycémie varie de 2,50 à 2,80.

Nous augmentons donc la dose quotidienne de un comprimé à partir du 15-3-72 et nous voyons ainsi le chiffre des glycémies se régulariser peu à peu : 1,80 le 20-3-72 et 1,60 le 23-3-72.

La malade sort alors du service mais passe à l'Hospice où nous continuons à la suivre.

Le cycle à ce moment est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,82	2,02	1,60	1,78	1,44	1,62	1,38

Pendant toute l'expérimentation il n'y a eu aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Les glycémies sont restées normales pendant le séjour de Madame BE... à l'Hospice où elle devait décéder le 2-4-72 des complications de sa fistule recto-vesicale.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète gras sévère avec des taux de glycémie au départ à 3 g/l. Aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie. La dose nécessaire a été de 12 mg par jour.

Observation N° 15 — Madame MA... Marie-Thérèse, âgée de 83 ans.

Hospitalisée du 23-3-72 au 15-4-72 à la suite d'un syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë. Le diabète a été découvert à l'occasion de cette hospitalisation.

— A l'entrée

Poids : 72 kg pour 1,65 m.

Bénédicts bleus avec un taux de glycémie de 1,70 g/l.

Une fois l'épisode aigu traité, nous ne relevons rien de particulier à l'examen clinique. Tous les pouls périphériques sont perçus, la tension artérielle est à 15-9. L'électrocardiogramme objective une hypertrophie ventriculaire gauche et le fond d'œil est normal.

L'examen biologique nous révèle une anémie à 3 470 000 globules rouges. Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,03	0,94	1,70	1,80	1,50	1,20	1,45

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour à la malade à partir du 30-3-72. Les bénédicts sont verts et les glycémies sont encore un peu élevées : 1,60 le 7-4-72; ce qui nous fait augmenter la dose quotidienne de un comprimé le 8-4-72, le régime étant établi à 1 600 calories. A cette posologie, l'équilibre du diabète est satisfaisant. Nous ne relevons aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,02	0,78	1,16	0,64	0,64	0,84	0,92

Nous revoyons la malade en consultation le 26-9-72, le taux de glycémie est alors de 0,85.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète gras de découverte récente. Pas de signe d'intolérance ni d'hypoglycémie. La dose utilisée a été de 12 mg par jour.

Observation N° 16 — Monsieur CO... Lazare, âgé de 73 ans.

Hospitalisé du 25-11-71 au 23-12-71 pour l'équilibre d'un diabète gras ancien mais jamais traité.

— A l'entrée

Poids 73 kg pour 1,63 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie à 2 g/l.

L'examen clinique est sensiblement normal; de même que l'électrocardiogramme et le fond d'œil.

L'examen biologique ne révèle rien de particulier et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,90	2	2,60	1,95	2,05	1,90	1,80

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH au malade à partir du 30-11-71 et nous le soumettons à un régime à 1 600 calories. Les glycosuries restent très élevées et les taux de glycémie sont de l'ordre de 2,40. Nous passons à une posologie quotidienne de trois comprimés le 4-12-71; malgré tout les glycémies sont encore à la limite du seuil rénal : 1,85 le 7-12-71. Nous poussons donc la dose jusqu'au maximum indiqué par le laboratoire c'est-à-dire quatre comprimés par jour, et ainsi nous obtenons une glycémie à 1,50 le 14-12 et à 1,25 le 21-12.

La tolérance du produit est parfaite et il n'y a pas d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,70	2,50	1,75	1,85	2,66	2,36	1,62

Le malade n'est jamais revenu à la consultation.

En conclusion

L'efficacité du 2610 TH s'est révélée très moyenne chez ce malade porteur d'un diabète gras. Même à la dose de 16 mg par jour, les taux de glycémie retrouvés dans le cycle sont encore élevés. Pas de signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Observation N° 17 — Mademoiselle AZ... Nicole, âgée de 38 ans.

Cette malade n'a pas été hospitalisée, mais elle suit un traitement ambulatoire et nous la voyons fréquemment à la consultation.

L'examen clinique montre une obésité importante puisque la malade pèse 98 kg pour 1,57 m. A l'âge de 38 ans, Mademoiselle AZ... présente déjà des manifestations secondaires du diabète, en particulier une claudication intermitente secondaire à une artérite. Le diabète est connu depuis 15 ans, mais a toujours été assez mal traité. Avant que nous la mettions sous 2610 TH, elle prenait un comprimé par jour de GLUCIDORAL*. La malade a un frère diabétique.

Nous donnons trois comprimés par jour de 2610 TH à Mademoiselle AZ... à partir du 23-12-71; sa glycémie est alors de 1,72, et nous la soumettons en même temps à un régime à 1 000 calories.

Nous la revoyons le 2-3-72, le taux de glycémie est alors de 2,12 g/l, mais il semble que le régime ne soit pas très bien suivi, nous conseillons donc à la malade de passer à la dose de quatre comprimés par jour.

Elle revient à la consultation le 1-6-72, son taux de glycémie est alors de 1,57, mais on note une prise de poids de 4 kg.

En conclusion

L'efficacité du 2610 TH est difficile à juger sur cette malade qui suit mal son régime. Elle semble néanmoins très relative. La tolérance du produit a été parfaite.

Observation N° 18 — Monsieur VI... Louis, âgé de 60 ans.

Hospitalisé du 15-11-71 au 25-11-71 pour équilibre d'un diabète gras découvert il y a six ans et traité jusqu'à ce jour par l'association insuline plus sulfamides.

— A l'entrée

Poids : 95 kg pour 1,73 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie à 1,98 g/l.

L'interrogatoire du malade nous apprend qu'il présente souvent des douleurs précordiales. L'examen objectif est normal, l'électrocardiogramme montre un aplatissement des ondes T, il n'y a pas d'altération au fond d'œil.

L'examen biologique ne révèle aucun chiffre pathologique et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,68	1,48	1,64	1,82	1,98	1,72	1,88

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH au malade à partir du 17-11-71 et nous le soumettons à un régime à 1 400 calories. Le 19-11-71, la glycémie est encore à 1,84 ce qui nous entraîne à augmenter la dose quotidienne de un comprimé à partir du 20-11-71. Les chiffres des glycémies se régularisent rapidement. Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,40	1,28	1,55	1,18	0,64	1,26	1,32

Nous avons revu le malade à la consultation le 22-1-72, la glycémie était alors de 1,32 g/l.

En conclusion

L'efficacité du 2610 TH est bonne chez ce malade porteur d'un diabète gras. Il n'y a eu ni signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie. La dose nécessaire a été de 12 mg par jour.

Observation N° 19 — Monsieur BO... Firmin, âgé de 64 ans.

Hospitalisé du 30-10-71 au 13-11-71 pour équilibre d'un diabète gras connu depuis six ans et découvert à l'occasion de l'écrasement d'un gros orteil, traité depuis lors par un comprimé par jour de DIABINESE*. La mère du malade était diabétique.

— A l'entrée

Poids : 118 kg pour 1,62 m.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie à 1,80 g/l.

L'examen clinique nous montre un malade à l'état général très altéré avec une insuffisance cardiaque globale : œdème des membres inférieurs et encombrement pulmonaire. L'électrocardiogramme révèle un bloc de branche droite et un sous décalage de ST en V5-V6. Le fond d'œil est normal.

L'examen biologique objective une insuffisance rénale avec une urée à 0,80. Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,58	0,40	0,34	1,80	1,60	1,60	1,56

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH au malade à partir du 30-10-71. Les glycémies restent à un taux

relativement élevé aux alentours de 1,70-1,90; mais le malade devait décéder le 10-11-71, ce qui ne nous a pas permis d'augmenter la dose.

En conclusion

Efficacité relative du 2610 TH chez ce malade porteur d'un diabète gras acconmpagné d'une insuffisance rénale. Peut-être la dose de 12 ou 16 mg aurait elle été efficace. Nous n'avons noté aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Obervation N° 20 — Monsieur PA... Jean, âgé de 66 ans

Hospitalisé du 16-2-72 au 10-3-72 pour équilibre d'un diabète gras chez un malade hémiplégique et insuffisant rénal.

— A l'entrée

Poids : 90 kg pour 1,75 m.

Bénédicts jaunes pour un taux de glycémie à 2,78 g/l.

Nous sommes en présence d'un malade à l'état général très altéré. Il est atteint d'une hémiplégie gauche, et aucun pouls distal n'est perçu. De plus, il a présenté durant l'hospitalisation un œdème aigu du poumon.

L'examen biologique nous révèle une urémie à 0,80 et une leucocytose à 16 200 dont 85 % de polynucléaires neutrophiles. Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,84	2,54	3,24	2,78	2,62	2,82	3,02

— Evolution et traitement

Nous commençons par donner deux comprimés de 2610 TH par jour au malade le 17-2-72 et nous le soumettons à un régime à 1 800 calories; à partir du 25-2-72, nous augmentons la dose quotidienne de un comprimé car les taux de glycémie sont encore élevés : 2,65 le 20-2-72.

Le 4-3-72, la glycémie est à 1,84 et à 1,90 le 9-3-72.

Nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,80	1,72	2,10	1,92	2,02	1,74	1,62

Le malade revient à la consultation le 15-5-72 : la glycémie est alors de 1,92 g/l.

En conclusion

L'efficacité du 2610 TH est relative chez ce malade porteur d'un diabète gras accompagné d'une insuffisance rénale. Nous n'avons relevé ni intolérance ni hypoglycémie. La dose utilisée a été de 16 mg par jour.

Observation N° 21 — M. PI... Jacques, âgé de 70 ans.

Hospitalisé du 25-10-71 au 12-11-71 pour équilibre d'un diabète gras connu depuis dix ans mais plus ou moins bien traité.

— A l'entrée

Poids : 80 kg pour 1,65 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 2,46 g/l.

L'examen clinique nous montre un souffle systolique mitro-aortique, une hypertension artérielle à 20-11, des pouls périphériques normalement perçus et des râles diffus dans les deux champs pulmonaires. A l'électrocardiogramme, on note une surcharge ventriculaire gauche mais il n'y a pas de rétinopathie au fond d'œil.

L'examen biologique est normal et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,50	2,46	2,12	2,48	2,50	2	1,72

— Evolution et traitement

Nous donnons trois comprimés par jour de 2610 TH au malade et nous le soumettons à un régime à 1 600 calories. Les glycémies se normalisent rapidement et nous avons 1,80 le 18-10-71, 1,64 le 2-11-71 et 1,44 le 9-11-71.

Nous ne relevons aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,50	1,46	1,12	1,48	1,52	1,64	1,38

Le malade revient à plusieurs reprises à la consultation :

Le 10-2-72 : glycémie 2,34. Nous passons à une posologie de quatre comprimés par jour de 2610 TH.

Le 8-6-72 : glycémie 1,40, la dose quotidienne est alors diminuée de un comprimé.

Le 14-9-72 : glycémie 1,20.

En conclusion

Nous avons dix mois de recul chez ce malade et nous constatons que le 2610 TH présente une bonne efficacité. Il n'y a eu aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie. La dose employée a été de douze à seize milligrammes par jour.

Observation N° 22 — Mme CL... Jeanne, âgée de 80 ans.

Hospitalisée du 14-4-72 au 13-5-72 pour équilibre d'un diabète ancien et plus ou moins bien traité par DIABINESE*.

— A l'entrée

Poids : 95 kg pour 1,60 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 2,20 g/l.

L'examen clinique nous montre une insuffisance cardiaque globale avec une arythmie, des œdèmes des membres inférieurs et une dyspnée. Les pouls périphériques distaux ne sont pas perçus. L'examen biologique révèle une anémie à 3 890 000 globules rouges et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,68	2,10	2,20	1,72	1,64	1	1,08

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés de 2610 TH par jour à la malade à partir du 24-4-72, les glycémies restent élevées aux alentours de 1,72 g/l. Nous augmentons donc la dose quotidienne de un comprimé le 2-5-72 et à nouveau d'un comprimé supplémentaire le 8-5-72 car le taux des glycémies était encore à 1,80 puis à 2,40 le 7-5-72.

Nous n'avons pas relevé de signes d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,72	1,40	1,08	1,75	2,10	1,80	1,60

La malade a été revue à la consultation le 15-9-72, elle avait alors une glycémie à 1,44.

En conclusion

L'efficacité du 2610 TH a été moyenne chez cette malade, même à la dose employée, c'est-à-dire 16 mg par jour. Il n'y a eu aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Observation N° 23 — Mme MA... Marie, âgée de 74 ans.

Hospitalisée pour équilibre d'un diabète gras connu depuis onze ans et traité par l'association Glucidoral + insuline.

La malade a une fille diabétique.

— A l'entrée

Poids : 73 kg pour 1,44 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 2,30 g.

A l'interrogatoire, nous apprenons que la malade a présenté un coma diabétique il y a trois ans. L'examen clinique est sensiblement normal, à l'exception des pouls distaux qui ne sont pas perçus, sauf le pedieux gauche. L'électrocardiogramme est normal et le fond d'œil révèle une capillarose.

L'examen biologique ne nous montre aucun résultat particulier et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,58	2,37	3,14	2,30	2,02	1,58	2,05

— Evolution et traitement

Nous donnons 3 comprimés par jour de 2610 TH à la malade à partir du 17-11-71 et nous la soumettons à un régime à 1 200 calories. Les glycémies restent hautes à 3,18 g/l le 21-11-71, par exemple, ce qui nous conduit à augmenter la dose quotidienne de un comprimé à partir du 24-11-71; malgré cette dose élevée la glycorégulation n'est pas obtenue : 2,45 g/l le 2-12-71. La tolérance est bonne et il n'y a pas eu d'hypoglycémie. Nous arrêtons la prescription du produit le 6-12-71 et le remplaçons par deux comprimés de DIABIPHAGE*.

En conclusion

Le 2610 TH a été un échec chez cette malade porteuse d'un diabète gras. Il n'y a pas eu de signe d'intolérance ni d'hypoglycémie. La malade a pu être équilibrée grâce à l'association sulfamide + biguanide.

Observation N° 24 — M. PHE... Germain, âgé de 74 ans.

Hospitalisé du 29-12-71 au 3-12-72 pour équilibre d'un diabète gras découvert au cours de l'hospitalisation, secondaire à une hémiplégie.

— A l'entrée

Poids : 88 kg pour 1,65 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 1,92 g/l.

L'examen clinique nous montre un malade en très mauvais état général avec des troubles trophiques des membres inférieurs à type d'ulcère et d'acrocyanose, une insuffisance respiratoire et une hémiplégie droite massive. L'électrocardiogramme nous montre de nombreuses extra-systoles ventriculaires.

Le fond d'œil est normal.

L'examen biologique est sensiblement normal et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,18	2,20	1,80	2,30	1,98	1,60	1,92

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés de 2610 TH par jour au malade à partir du 1-1-72, les glycémies sont hautes 2,74 - 3,40 et les bénédicts restent briques. Ce qui nous fait passer directement à une dose quotidienne de quatre comprimés; cette dose ne nous permet pas d'obtenir une bonne glycorégulation. Nous obtenons par exemple 3,20 g/l de glycémie le 7-1-72. Nous sommes obligés de stopper le traitement le 12-1-72 et le malade est mis sous insuline.

En conclusion

Le 2610 TH a été inefficace chez ce malade, mais celui-ci est porteur d'un diabète insulino-dépendant, ce qui explique cet échec. Il n'y a pas eu d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

DIABETES METAPLETHORIQUES

Observation N° 25 — Mme MOU... Angèle, âgée de 67 ans

Hospitalisée du 25-8-72 au 4-10-72 pour équilibre d'un diabète métapléthorique connu depuis seize ans. L'équilibre était relativement bon avec l'association sulfamide + biguanide, association que nous conserverons dans cette observation.

— A l'entrée

Poids : 54,800 kg. Taille 1,55 m, mais la malade dit avoir pesé beaucoup plus à la découverte du diabète.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 1,95.

L'examen clinique nous montre une malade insuffisante cardiaque, avec œdèmes des membres inférieurs et hypertendue : 21-13.

Les pouls distaux sont abolis. L'électrocardiogramme révèle une hypertrophie ventriculaire et un bloc de branche droite;

le fond d'œil objective une rétinopathie diabétique stade III. L'examen biologique, à part une anémie à 3 810 000 globules rouges, est sensiblement normal.

Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,80	2,42	1,90	2,50	1,95	1,96	1,45

— Evolution et traitement

Nous donnons trois comprimés par jour de 2610 TH à la malade à compter du 25-9-72. Nous avons conservé en association avec notre produit un biguanide. Nous constatons en 48 heures une amélioration sensible de la glycorégulation, tous les bénédicts sont bleus. La glycémie, le 3-10-72 est à 1 g et à 1,20 g le 5-10-72. Nous ne relevons aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,00	1,44	1,28	1,10	1,14	1,10	0,70

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète métapléthorique. Aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie. La dose nécessaire a été de 12 mg par jour.

Observation N° 26 — Mme MA... Louise, âgée de 68 ans.

Hospitalisée du 19-04-72 au 10-05-72, à la suite d'un coma hypoglycémique provoqué par 15 unités d'insuline. Le diabète est connu depuis 6 ans.

— A l'entrée

Poids 55 kg pour 1,55 m, mais la malade dit avoir maigri depuis quelques années.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie de 1,84 g/l; ce chiffre correspond à un prélèvement effectué après le traitement de l'hypoglycémie.

L'examen clinique montre une légère insuffisance cardio-respiratoire, avec arythmie et dyspnée. Les pouls périphériques distaux ne sont pas perçus. L'électrocardiogramme confirme une hypertrophie ventriculaire gauche, et le fond d'œil est normal.

A l'examen biologique les chiffres sont normaux à l'exception d'une urée à 0,68.

Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,52	1,84	1,32	1,66	1,57	1,85	1,52

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH à cette malade à compter du 24-4-72, et nous la soumettons à un régime à 1 800 calories. Les chiffres des glycémies ont tendance à se régulariser très vite mais on note des petits malaises hypoglycémiques et nous relevons une glycémie à 0,79 le 28-4-72 et à 0,62 le 9-5-72. Néanmoins il semble que la malade ne prenne pas toute sa ration alimentaire car dès que les repas sont pris normalement, les chiffres des glycémies se régularisent : 1,02 le 2-5-72, et 1,46 le 8-5-72.

La tolérance du produit est parfaite.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,02	1,10	0,62	0,85	0,58	1,05	1,02

Un mois après sa sortie, Mme MA... est réhospitalisée pour malaise hypoglycémique, mais les glycémies faites en urgence se révèlent normales.

Nous l'avons revue en consultation 3 mois après; la glycémie était alors à 0,88, et il n'y avait plus de malaise.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez cette malade. Présence de nombreuses hypoglycémies qui semblent surtout dues au fait que la malade prenne de façon incomplète ses repas. La dose utilisée a été de 8 mg par jour.

Observation N° 27 — Mme AL... Dolorès, âgée de 74 ans.

Hospitalisée du 1-12-71 au 14-12-71, pour équilibre d'un diabète métapléthorique de découverte récente.

— A l'entrée

Poids 63 kg pour 1,65 m, mais amaigrissement important depuis un an.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 2,10 g/l.

L'examen clinique, nous révèle des malaises nombreux, fréquemment ressentis par la malade, ce sont eux qui ont été à la base de l'hospitalisation; étant donné leurs horaires (fin de matinée) ils peuvent être attribués à des hypoglycémies. Les

pouls périphériques sont perçus et les indices oscillométriques sont normaux. L'électrocardiogramme et le fond d'œil ne révèlent rien de pathologique.

L'examen biologique est sensiblement normal et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,75	2,10	1,80	2,30	1,90	1,86	1,70

— Evolution et traitement

Nous commençons par donner deux comprimés par jour de 2610 TH à la malade le 7-12-71 et nous la soumettons à un régime à 1 800 calories. Cette dose s'avère insuffisante puisque nous avons encore des glycémies à 1,90, 3 jours plus tard, ce qui nous entraîne à augmenter la dose quotidienne de 1 comprimé le 10-12-71 puis à passer à 4 comprimés par jour le 13-12-71, et ainsi nous obtenons à partir du 15-12-71 une glycorégulation sensiblement normale : 1,30 le 15-12-71 et 1,25 le 16-12-71.

Nous ne relevons aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,44	1,50	1,26	1,30	1,12	0,88	1,08

La malade revient à la consultation le 2-6-72 : la glycémie est alors à 1,12 g/l.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète métapléthorique, mais il a fallu employer une dose de 16 mg par jour pour obtenir des chiffres de glycémie normaux. Pas d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Observation N° 28 — Mme GA... Marie, âgée de 73 ans.

Hospitalisée du 15-3-72 au 14-4-72, pour insuffisance cardiaque congestive, diabétique connue depuis 5 ans, traitée par GLUCIDORAL* mais avec un régime mal suivi.

— A l'entrée

Poids 52 kg pour 1,63 m, mais la malade a maigri depuis la découverte du diabète.

Bénédicts jaunes pour un taux de glycémie à 2,80 g/l.

L'examen clinique nous révèle une insuffisance cardiaque globale avec tachyarythmie (pouls à 112 par mn), dyspnée et encombrement des bases pulmonaires, une hypertension artérielle à 20-10 et une claudication intermittente des membres

inférieurs, les pouls distaux périphériques étant abolis. L'électrocardiogramme confirme l'atteinte cardiaque et le fond d'œil nous montre un exsudat à gauche et des néo-vaisseaux avec un signe de croisement, à droite.

L'examen biologique objective une anémie importante à 2 800 000 globules rouges, et un déséquilibre électrolytique.

Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,30	2,62	2,76	2,24	3,52	2,80	2,04

— Evolution et traitement

Nous commençons par donner deux comprimés par jour de 2610 TH à la malade à partir du 16-3-72 et nous la soumettons à un régime à 1 800 calories. Les glycémies restent élevées et nous sommes obligés progressivement d'augmenter la dose quotidienne de 1 comprimé puis de 2 comprimés quelques jours plus tard; c'est cette dose de 4 comprimés par jour qui nous permet d'obtenir une bonne glycorégulation : 1,42 le 11-4-72.

Nous ne relevons aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,76	1,82	1,56	1,04	1,26	0,84	1,22

Nous revoyons la malade à la consultation à deux reprises :

Le 19-6-72 : glycémie à 1,32.

Le 15-9-72 : glycémie à 1,24.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète métapléthorique, mais il a fallu utiliser une dose de 16 mg par jour pour obtenir un bon résultat. Pas de signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Observation N° 29 — Mme GL... Antoinette, âgée de 76 ans.

Hospitalisée du 16-12-71 au 1-1-72, à la suite d'un coma hypoglycémique provoqué par EUGLUCAN*. Le diabète est connu depuis 20 ans.

— A l'entrée

Poids 68 kg pour 1,65 m, mais la malade déclare qu'à la découverte de son diabète elle présentait une obésité importante.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 2,30 g/l.

L'examen clinique révèle une insuffisance cardiorespiratoire avec tachycardie et dyspnée, une hypertension artérielle à 23-10 et une insuffisance rénale. Les pouls périphériques sont normalement perçus. L'électrocardiogramme confirme l'atteinte cardiaque et le fond d'œil nous montre une rétinopathie stade II à droite et stade III à gauche.

L'examen biologique est sensiblement normal pour une malade de cet âge, et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,30	2,30	4,40	1,88	2,50	2,30	2,25

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés de 2610 TH à la malade à partir du 20-11-71 et nous la soumettons à un régime à 1 400 calories. Cette dose suffit à normaliser la glycorégulation, nous obtenons :

2,30 le 23-11-71.

1,40 le 27-11-71.

1,50 le 29-11-71.

Il n'y a aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,85	0,90	1,50	1,40	1,45	1,30	1,25

Cette malade n'est jamais revenue à la consultation.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète métapléthorique ancien. La dose de 8 mg par jour a été suffisante pour équilibrer ce diabète. Pas de signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Observation N° 30 — M. RU... Justin, âgé de 79 ans.

Hospitalisé du 18-12-71 au 17-1-72 pour des douleurs angineuses. Diabétique connu depuis 12 ans et équilibré par la prise quotidienne de 1 comprimé de GLUCIDORAL*.

— A l'entrée

Poids 65 kg pour 1,70 m, mais obésité à l'âge de 50 ans.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie à 2,10 g/l.

L'examen clinique n'objective rien d'important pour un homme de 79 ans. Les pouls périphériques distaux sont abolis. L'électrocardiogramme et le fond d'œil sont normaux.

L'examen biologique ne révèle aucun chiffre pathologique et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
0,95	1,40	2,10	1,64	1,12	0,84	1,15

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH au malade à partir du 31-12-71 et nous le soumettons à un régime à 2 200 calories. Cette dose n'équilibre pas les glycémies (1,94 le 4-1-72) ce qui nous entraîne à augmenter la dose quotidienne de 1 comprimé le 11-1-72. Dès ce moment des signes d'hypoglycémie apparaissent avec en particulier un chiffre de 0,74 le 13-1-72. Nous préférons donc revenir à la dose initiale de 2 comprimés par jour. En dehors de ces légères hypoglycémies la tolérance a été parfaite.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,20	1,10	2,10	1,64	1,32	0,74	1,02

Le malade revient deux fois à la consultation :

Le 17-2-72 : glycémie 1,22.

Le 21-7-72 : glycémie 1,56.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez ce malade porteur d'un diabète métapléthorique. La dose de 8 mg par jour a été suffisante car nous avons enregistré de légères hypoglycémies à 12 mg par jour. Pas de signe d'intolérance.

Observation N° 31 — Mme SO... Palmire, âgée de 80 ans.

Hospitalisée du 16-1-72 au 1-2-72 pour des troubles digestifs à type de diarrhés et de vomissements, qui ont entraîné le déséquilibre d'un diabète métapléthorique découvert il y a deux ans et équilibré jusqu'à ce jour par 1 comprimé de DIABINESE*.

— A l'entrée

Poids 58 kg pour 1,55 m, mais amaigrissement récent.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie de 1,35 g/l.

L'examen clinique est entièrement normal en dehors des troubles fonctionnels qui ont motivé l'hospitalisation. Les pouls périphériques sont bien perçus. L'électrocardiogramme et le fond d'œil sont normaux.

L'examen biologique nous révèle une anémie à 3 420 000 globules rouges et une leucocytose avec 93 % de polynucléaires neutrophiles.

Le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,07	1,14	1,22	1,35	1,15	1,16	1,23

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH à la malade à partir du 21-1-72. Très rapidement les taux de glycémies se normalisent et nous obtenons :

1,20 le 23-1-72.

1,08 le 25-1-72.

1,12 le 31-1-72.

Nous ne relevons aucun signe d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,02	0,96	1,20	0,80	1,02	0,68	0,78

La malade ne revient pas à la consultation mais nous suivons l'évolution de son diabète car elle réside à l'Hospice de Saint-Girons (09). Les glycémies restent normales avec une dose quotidienne de deux comprimés de 2610 TH.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète métapléthorique. La dose de 8 mg par jour a été suffisante pour l'équilibrer. Aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Observation N° 32 — M. LA..., âgé de 81 ans.

Hospitalisé du 22-12-71 au 17-1-72 pour un accident vasculaire cérébral, porteur d'un diabète métapléthorique découvert il y a 5 ans et qui n'a jamais été traité.

— A l'entrée

Poids 58 kg pour 1,62 m.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie à 1,54.

En dehors de l'hémiplégie gauche, l'examen clinique ne nous montre rien de particulier si ce n'est une polyurie due à une prostate augmentée de volume. L'électrocardiogramme nous révèle quelques troubles de la repolarisation, le fond d'œil est normal.

Les chiffres de l'examen biologique sont dans les limites de la normale et le cycle glycémique est le suivant ;

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,30	1,34	1,48	1,54	1,26	1,32	1,46

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH au malade à partir du 26-12-71. Cette dose ne nous permet pas d'obtenir une glycorégulation normale (1,55 le 30-12-71). Nous augmentons donc la dose quotidienne de 1 comprimé à partir du 6-1-72. C'est à cette dose que nous obtenons des chiffres normaux :

1,20 le 7-1-72.
1,30 le 14-1-72.

Nous ne relevons aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,60	1,52	1,22	1,14	1,18	1,42	1,30

Nous avons revu le malade en consultation le 21-4-72, la glycémie était alors de 1,28 g/l.

En conclusion

Très bonne efficacité du 2610 TH chez ce malade porteur d'un diabète métapléthorique. La dose de 12 mg par jour a été nécessaire à son équilibre. Pas d'intolérance, ni d'hypoglycémie.

Observation N° 33 — Mme MO... Rose, âgée de 81 ans.

Hospitalisée du 19-1-72 au 27-2-72 pour déséquilibre d'un diabète métapléthorique découvert à l'âge de 50 ans et plus ou moins bien équilibré jusqu'à ce jour par un comprimé de GLUCOPHAGE*.

— A l'entrée

Poids 52 kg pour 1,65 m mais la malade confirme une obésité très importante à l'âge de 50 ans, époque de découverte du diabète.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie à 1,95 g/l.

L'examen clinique ne nous révèle que des troubles fonctionnels digestifs. Les pouls périphériques distaux ne sont pas perçus et les indices oscillométriques sont nettement diminués. L'électrocardiogramme et le fond d'œil sont normaux.

L'examen biologique ne révèle rien de particulier et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,68	1,95	1,35	1,52	1,40	1,28	1,52

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH à la malade à partir du 24-1-72. Les glycémies se régularisent très vite et nous relevons :

Le 28-1-72 : 1,20 g/l.

Le 2-2-72 : 1,08 g/l.

Le 9-2-72 : 0,96 g/l.

Le 16-2-72 : 1,02 g/l.

Le 24-2-72 : 0,86 g/l.

La malade a présenté quelques signes d'hypoglycémie qui s'expliquent surtout par le fait que celle-ci ne prenait pas toute sa ration alimentaire; aucun signe d'intolérance n'a été relevé.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
0,92	1,20	1,14	1,08	1,16	0,86	0,92

La malade a été revue à la consultation le 15-4-72, sa glycémie était alors à 1,24 g/l.

En conclusion

Bonne efficacité du 2610 TH chez cette malade, à la dose de 8 mg par jour. Les petits signes d'hypoglycémie que nous avons observés sont dus à une mauvaise hygiène alimentaire.

Observation N° 34 — Mme LA... Marie, âgée de 74 ans.

Hospitalisée du 25-11-71 au 9-12-72 pour déséquilibre d'un diabète métapléthorique de découverte récente.

— A l'entrée

Poids 60 kg pour 1,68 m, avec amaigrissement récent.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie à 2,20 g/l.

L'examen clinique ne nous révèle qu'une cardiosclérose, la tension artérielle est à 15-10 et les pouls périphériques sont perçus. L'électrocardiogramme et le fond d'œil sont normaux.

L'examen biologique est sensiblement normal et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,12	1,85	2,20	1,75	1,85	2,07	2,10

— Evolution et traitement

Nous donnons trois comprimés par jour à la malade à compter du 24-11-71. Les glycémies sont difficilement régularisées, nous relevons 1,85 g/l le 27-11-71, 1,70 g/l le 3-12-71 et 1,92 g/l le 7-12-71. Il ne nous a pas été possible d'augmenter la dose car la malade est sortie de l'hopital rapidement et n'est jamais revenue en consultation.

Le cycle glycémique à la sortie est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,70	1,85	1,62	1,54	2,20	2	1,74

Nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

En conclusion

Efficacité moyenne du 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète métapléthorique de découverte récente.

Observation N° 35 — M. CA... Charles, âgé de 74 ans.

Hospitalisé du 17-12-71 au 1-1-72 pour un diabète métapléthorique ancien et déséquilibré à l'occasion d'un accident vasculaire cérébral récent.

— A l'entrée

Poids 62 kg pour 1,70 m, mais le malade dit avoir pesé beaucoup plus.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 2,10 g/l.

L'examen clinique nous montre un malade en très mauvais état général avec une cardio-sclérose, une hypertension artérielle à 23-12 et une absence totale de pouls périphériques distaux.

Les réflexes ostéo-tendineux sont absents, le malade présentant une polynévrite. L'électrocardiogramme révèle des extrasystoles d'origine ventriculaire et au fond d'œil présence d'une rétinopathie diabétique stade II.

L'examen biologique n'est pas sensiblement perturbé et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,18	2,10	1,95	1,70	1,98	2,05	1,50

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH au malade à partir du 21-12-71. Les glycémies se régularisent rapidement, nous obtenons :

Le 24-12-71 : 1,60 g/l.

Le 28-12-71 : 1,40 g/l.

Le 31-12-71 : 1,20 g/l.

Nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Le cycle glycémique de sortie n'a pas été pratiqué.

En conclusion

Bonne efficacité du 2610 TH chez ce malade porteur d'un diabète métapléthorique déjà ancien. La dose de 8 mg par jour a été suffisante pour l'équilibre. Pas de signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Observation N° 36 — Mme AR... Eloïse, âgée de 64 ans.

Hospitalisée du 7-3-72 au 25-5-72 à la suite de la découverte d'un diabète, faite dans le service d'ophtalmologie où elle était entrée pour une diminution nette de l'acuité visuelle.

— A l'entrée

Poids 61,200 kg pour 1,65 m, mais la malade déclare avoir pesé beaucoup plus.

Bénédicts jaunes pour un taux de glycémie de 2,84 g/l.

L'examen clinique est surtout marqué par cette diminution de l'acuité visuelle apparue il y a quelques mois. Nous notons aussi des signes d'artérite avec abolition des pouls tibiaux postérieurs. Le fond d'œil confirme les dégats qui ont entraîné les troubles de la vue : hémorragie à l'œil droit et exsudats à l'œil gauche. L'électrocardiogramme est sensiblement normal.

L'examen biologique ne révèle rien de particulier et le cycle est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
2,96	2,88	3,60	3,84	3,60	2,84	2,34

— Evolution et traitement

Nous commençons par donner deux comprimés par jour de 2610 TH à cette malade à partir du 8-3-72. Nous sommes amenés à augmenter rapidement la dose quotidienne à quatre comprimés et malgré cela le taux des glycémies reste élevé : 2,94 le 9-3-72. Malgré la dose de 16 mg par jour de 2610 TH la glycorégulation n'est pas obtenue et le traitement est arrêté le 14-3-72; il sera remplacé avec succès par l'association sulfamide + biguanide.

En conclusion

Echec du traitement par 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète métapléthorique de découverte récente mais dont les complications secondaires étaient déjà importantes.

Aucun signe d'intolérance ni d'hypoglycémie.

Observation N° 37 — Mme ES... Marie, âgée de 81 ans.

Hospitalisée du 18-2-72 au 20-4-72 pour altération de l'état général. Malade porteuse d'un diabète métapléthorique découvert il y a quatre ans et bien équilibré par la prise quotidienne de deux comprimés de DIABINESE*.

— A l'entrée

Poids 53 kg pour 1,56 m, mais la malade déclare avoir maigri depuis trois ou quatre ans.

Bénédicts bleus pour des taux de glycémie à 1,84 g/l.

L'examen clinique nous montre une insuffisance cardiaque avec arythmie et dyspnée, et un encombrement des bases pulmonaires. Les pouls périphériques sont bien perçus. On note une éruption au niveau de la face qui semble être un phénomène allergique consécutif à la prise du DIABINESE*. L'électrocardiogramme et le fond d'œil sont normaux.

L'examen biologique révèle une anémie à 2 700 000 globules rouges et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,08	2,90	1,46	1,62	1,84	1,86	1,92

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés par jour de 2610 TH à la malade à partir du 21-2-72, et nous la soumettons à un régime à 1 600 calories. La glycémie reste haute ce qui nous amène à augmenter la dose quotidienne de un comprimé le 1-3-72.

La glycorégulation n'est toujours pas obtenue, en effet, nous obtenons 2,30 le 8-3-72 et 3,98 le 10-3-72. Entre temps, il est apparu une hypoglycémie le 3-3-72 (0,40 g/l).

Nous arrêtons le traitement et nous remettons la malade sous DIABINESE*, ce qui entraîne un bon équilibre du diabète.

En conclusion

Echec du traitement par 2610 TH chez cette malade porteuse d'un diabète métapléthorique, connu depuis quatre ans et bien équilibré par un autre sulfamide hypoglycémiant.

En dehors d'un épisode d'hypoglycémie, aucun autre signe d'intolérance n'a été relevé.

DIABETES MAIGRES

Observation N° 38 — Mme LA... Léa, âgée de 58 ans.

Hospitalisée du 22-11-71 au 24-12-71 pour déséquilibre de son diabète découvert il y a six ans.

— A l'entrée

Poids 59 kg pour 1,62 m.

Bénédicts jaunes pour un taux de glycémie de 2,70 g/l.

L'examen clinique fait apparaître des signes d'artérite stade II avec des pouls poplités et distaux complètement abolis, une atteinte neurologique avec abolition des réflexes ostéotendineux et une perte de la sensibilité osseuse au diapason. L'électrocardiogramme est normal mais le fond d'œil révèle une rétinopathie diabétique stade II.

Les chiffres biologiques sont sensiblement normaux et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
3	2,94	3,32	3,08	3,40	2,70	2,62

— Evolution et traitement

Nous donnons deux comprimés de 2610 TH à la malade à partir du 23-11-71 et nous la soumettons à un régime à 2 000 calories.

Les bénédicts restent briques et les taux de glycémie sont très élevés :

Le 29-11-71 : 2,94 g/l.

Le 2-12-71 : 2,80 g/l.

Le 6-12-71 : 4,10 g/l.

Nous sommes en présence d'un diabète maigre donc insulino-dépendant et nous sommes obligés d'interrompre le traitement par les sulfamides le 6-12-71. La malade est mise sous 18 unités d'insuline NOVO-MIXTE par jour.

En conclusion

Echec normal de la thérapeutique par 2610 TH puisque nous sommes en présence d'un diabète maigre insulino-dépendant.

Observation N° 39 — Mme VI... Cécile, âgée de 83 ans.

Hospitalisée du 26-11-71 au 17-1-72 à la suite d'un accident vasculaire cérébral, porteuse d'un diabète découvert il y a très longtemps et pas traité jusqu'à ce jour.

— A l'entrée

Poids 60 kg pour 1,54 m.

Bénédicts verts pour un taux de glycémie de 2,08 g/l.

L'examen clinique nous montre une malade présentant un état de cérébrosclérose avancé. Les pouls périphériques sont normalement perçus. L'électrocardiogramme nous montre une fibrillation auriculaire et un bloc de branche droite. Le fond d'œil est normal. L'examen biologique ne révèle rien de particulier et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,38	1,52	2,78	2,45	1,95	1,85	2,08

— Evolution et traitement

Nous donnons trois comprimés par jour de 2610 TH à la malade à partir du 26-11-71 et nous la soumettons à un régime à 1 600 calories. Les bénédicts restent briques et les taux de glycémie sont élevés : 2,52 le 27-11-71 et 1,95 le 1-12-71. Devant cette difficulté d'équilibration, nous pensons que nous sommes en présence d'un diabète maigre, et en effet, l'équilibre a été rapidement obtenu avec 30 unités d'insuline NOVO-MIXTE par jour.

En conclusion

Echec normal de la thérapeutique par 2610 TH chez cette malade porteuse d'une diabète maigre.

Observation N° 40 — Monsieur GO... Amélio, âgé de 69 ans.

Hospitalisé du 26-11-71 au 11-2-72 pour un diabète de découverte récente.

— A l'entrée

Poids 40 kg pour 1,55 m.

Bénédicts bleus pour un taux de glycémie de 1,88 g/l.

L'examen clinique est pratiquement normal, les pouls périphériques sont bien perçus. L'électrogardiogramme et le fond d'œil sont normaux.

L'examen biologique ne révèle rien de particulier et le cycle glycémique est le suivant :

8 h	11 h	15 h	17 h	20 h	24 h	3 h
1,50	1,66	2	1,20	1,88	1,18	0,30

— Evolution et traitement

Nous donnons trois comprimés par jour de 2610 TH au malade à compter du 8-11-71 et nous le soumettons à un régime à 2 200 calories. Malgré une augmentation progressive de la dose quotidienne jusqu'à quatre comprimés par jour, le diabète reste très instable avec des taux de glycémie élevés :

Le 30-11-71 : 2,70 g/l

Le 3-12-71 : 2,55 g/l

Le 7-12-71 : 3,15 g/l.

Nous sommes en présence d'un diabète maigre, nous arrêtons le traitement par 2610 TH le 9-12-71 et nous mettons le malade sous quinze unités d'insuline NOVO-MIXTE par jour.

En conclusion

Echec de la thérapeutique par 2610 TH chez un malade porteur d'un diabète maigre.

RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

Si l'on regroupe les éléments de ces diverses observations, on doit noter quelques particularités.

— En ce qui concerne l'échantillonnage de malades, on remarque qu'il s'agit de sujets hospitalisés dont le diabète semble plus sévère que celui que l'on peut rencontrer chez des malades en traitement ambulatoire; c'est en particulier très net dans le cas des diabètes métapléthoriques où les complications secondaires du diabète étaient fréquentes (artérites, rétinopathies).

— L'âge des malades est assez avancé avec une moyenne de 67 ans et des extrêmes à 31 et 83 ans. On ne trouve que trois malades qui ont moins de 50 ans, huit entre 50 et 60 ans, onze entre 60 et 70 ans, douze entre 70 et 80 ans et six au-delà de 80 ans.

— Il existe une répartition homogène entre les sexes : 21 femmes et 19 hommes.

— En ce qui concerne la continuité du traitement en thérapeutique ambulatoire, elle a été vérifiée vingt fois et les résultats ont confirmé ceux obtenus durant l'hospitalisation. Nous avons un recul de deux mois dans trois cas, de trois mois dans trois cas, de six mois dans cinq cas et de sept mois, huit mois, neuf mois et dix mois dans un cas chaque fois.

— La répartition des types de diabète semble logique compte tenu des indications des sulfamides hypoglycémiants :

24 diabètes gras.

13 diabètes métapléthoriques.

3 diabètes maigres.

— En ce qui concerne la posologie, nous avons utilisé une dose quotidienne de :

12 mg dans 17 observations.

8 mg dans 11 observations.

16 mg dans 8 observations.

4 mg dans 4 observations.

La dose de 4 mg par jour aurait certainement été superflue si le régime avait été bien suivi, car à lui seul il aurait vraisemblablement entraîné la glycorégulation. La dose de 16 mg n'a été employée que pour les cas difficiles, et parfois juste avant le passage à l'insulinothérapie. C'est donc la dose de 8 à 12 mg,

soit 2 à 3 comprimés par jour qui semble la mieux adaptée. Cette dose est remarquablement faible, c'est ce qui fait l'intérêt essentiel du produit.

— Si nous regroupons tout d'abord les résultats de façon globale, nous obtenons :

27 bons ou très bons résultats, c'est-à-dire que le diabète est bien équilibré et que le taux de glycémie dépasse exceptionnellement 1,50 g/l.

7 résultats moyens avec une glycosurie intermittente et quelques glycémies supérieures à 1,80 g/l.

6 échecs où la glycorégulation n'est pas assurée par le 2610 TH.

— Reprenons ces résultats plus en détail :

24 Observations de diabètes gras

* 17 bons ou très bons résultats :

• 8 cas de diabètes de découverte récente ou encore jamais traités (observations N° 1 - 2 - 4 - 6 - 10 - 11 - 15 - 21).

• 4 cas où le 2610 TH a bien équilibré un diabète qui était antérieurement mal équilibré par un autre sulfamide (observations N° 3 - 5 - 12 - 18).

• 2 cas où le 2610 TH a bien équilibré un diabète qui était antérieurement mal équilibré par l'association sulfamide + biguanide (observation N° 8 - 13).

• Un cas où le 2610 TH seul a bien équilibré un diabète qui était antérieurement bien équilibré par l'association sulfamide + biguanide (observation N° 9).

• 2 cas où le 2610 TH a bien équilibré un diabète qui était déjà bien équilibré par un autre sulfamide (observation N° 7 - 14).

* 5 résultats moyens :

• 2 cas de diabète de découverte récente ou jamais traités (observations N° 16 - 20).

• 3 cas où le 2610 TH a été d'efficacité moyenne mais les sulfamides employés antérieurement n'entraînaient pas de meilleurs résultats (observations N° 17 - 19 - 22).

* 2 échecs :

• 1 cas où le 2610 TH a été remplacé par l'insuline (observation N° 24).

• 1 cas où l'association sulfamide + biguanide s'est avérée meilleure que le 2610 TH employé seul (observation N° 13).

13 Observations de diabètes métapléthoriques

* 10 bons résultats :

• 1 cas où le 2610 TH a équilibré un diabète antérieurement équilibré par l'insuline (observation N° 26).

• 3 cas de diabètes de découverte récente ou jamais traités (observations N° 27 - 31 - 35).

• 2 cas où le 2610 TH a bien équilibré un diabète qui était antérieurement mal équilibré par un autre sulfamide (observation N° 28 - 29).

• 1 cas où le 2610 TH seul, a bien équilibré un diabète déjà bien équilibré par l'association sulfamide + biguanide (observation N° 25).

• 2 cas où le 2610 TH a bien équilibré un diabète qui était antérieurement bien équilibré par un autre sulfamide (observations N° 30 - 31).

• 1 cas où le 2610 TH a bien équilibré un diabète déjà bien équilibré par les biguanides (observation N° 33).

* Un résultat moyen :

• C'est un cas de diabète de découverte récente (observation N° 34.

* 2 échecs :

• 1 cas où l'association biguanide + sulfamide s'est avérée meilleure que le 2610 TH employé seul (observation N° 36).

• 1 cas où le 2610 TH n'a pu équilibrer un diabète qui par la suite s'est bien équilibré avec l'emploi d'un autre sulfamide (observation N° 37).

3 Observations de diabètes maigres

Ce sont trois échecs, mais le 2610 TH étant un sulfamide, il est pratiquement une contre-indication du diabète maigre.

— Nous remarquons plusieurs faits à la vue de ces résultats :

Tout d'abord, le nombre important de bons résultats dans le diabète métapléthorique, qui représente une indication limite de la thérapeutique orale.

En dehors des sept échecs, le 2610 TH s'est toujours avéré supérieur ou égal aux autres thérapeutiques orales, il a même remplacé l'insuline une fois et l'association sulfamide biguanide trois fois.

Si nous excluons des sept échecs, les quatres cas où le diabète était insulino dépendant nous voyons que le 2610 TH

s'est avéré inférieur par deux fois à l'association sulfamide et biguanide et une seule fois, ce qui est remarquable, à un autre sulfamide.

La tolérance du 2610 TH a été parfaite et nous n'avons relevé aucun incident :

— Pas de vomissement ni de diarrhée.

— Pas de trouble cutané.

— Pas de trouble hématologique.

—Pas d'effet antabuse.

Nous avons constaté que dans sept observations, il était apparu des hypoglycémies. En réalité, elles sont dues au fait que les malades prenaient mal leurs repas et présentaient ainsi des périodes où la couverture calorique était insuffisante.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, à la fois pharmacologique et clinique du 2610 TH ou glisoxepide, nous dirons que :

— L'activité anti-diabétique du 2610 TH est considérable étant donné la faiblesse de la posologie à employer : 8 à 12 mg par jour. Ceci est d'autant plus remarquable que la dose efficace des autres sulfamides hypoglycémiants est souvent bien plus élevée (1 000 mg pour la Tolbutamide).

— Le 2610 TH est dépourvu de toute toxicité et sa tolérance est parfaite. L'emploi de comprimés dosés à 4 mg permet d'éviter les risques d'hypoglycémie.

Toutes ces raisons nous font penser que le 2610 TH marque un progrès sensible dans la thérapeutique orale du diabète.

Toulouse, le 25 octobre 1972
Vu et permis d'imprimer

Le Président,
Y. DENARD

Le Président du Conseil
de l'Université Paul-Sabatier,
L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

Azerad E., Bricaire H., Derot M., Hamburger J., Netter A., Pequignot H. — Comment manier les sulfamides anti-diabétiques.
Presse Médicale 1963, *71*, 46, 2207.

Canivet J., Deuil R., Eschwege E. et al. — Les anti-diabétiques oraux jouent-ils un rôle dans la mortalité cardiovasculaire du diabète.
Presse Médicale 1971, *79*, 53, 2437-2444.

Canivet J., Mantel O. — Le coma hypoglycémique des sulfamides anti-diabétiques.
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1967. 1 volume Flammarion éditeur - Paris.

Confrontation Thérapeutique. — Que penser des sulfamides hypoglycémiants dans le traitement du diabète.
Presse Médicale 1957, *65*, 1425 - 1426.

Darnaud Ch., Denard Y., Moreau G. Voisin R., Lemozy J. — Les diabètes essentiels de l'adulte (essai de mise au point).
Revue de Médecine de Toulouse 1965, *1*, 729 - 740.

Denard Y. — Traitement du diabète par les sulfamides.
Toulouse Médical 1957, *58*, 301.
La diététique du diabète.
Problème quotidien du diabète, tome I. Servier éditeur - Paris.

Deuil R. — Le traitement du diabète par les sulfamides hypoglycémiants.
Revue du Praticien 1956, *33*, 3687.

Haupt E., Koberich W., Beye J. et al. — Pharmacodynamic aspects of Tolbutamide, Glybenclamide and Glisoxépide.
Diabetologia 7, 6, 449 - 460, 1971.

Leygonie J. — Utilisation de la Tolbutamide en une prise unique journalière dans le traitement du diabète.
Thèse pour le Doctorat en Médecine. Toulouse 1967.

Loubatieres. — Evolution et espoirs thérapeutiques en diabétologie.
Problèmes quotidiens du diabète. Servier éditeur - Paris.
Evolution dans le domaine de la diabétologie.
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1969. 1 volume, Flammarion éditeur - Paris.

MANTEL O., FIET J., DREUX G., CANIVET J. — Evolution après charge per os en Carbutamide chez le diabétique, du taux de glucose, de l'insuline et des acides gras libres.
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1969. 1 volume, Flammarion éditeur - Paris.

PETIT J.C. — Le HB 419 en pratique médicale courante à propos de son utilisation chez 130 diabétiques.
Thèse pour le Doctorat en Médecine. Toulouse 1970.

PROUT T.-E., GOLDFINE I.-D., WOLFE J.-M. et al. — Australian drug evaluation commitee oral hypoglycaemic agents in the treatment of diabete mellitus.
Ann. Intern Med. 75, 4, 607 - 621.

RAMBERT P. — Thérapetique orale du diabète.
La Revue de Médecine de Paris 1969, *10,* 671 - 676.

RATHERY M. et ASSAN R. — Traitement oral du diabète.
Problèmes quotidiens du diabète, tome I, Servier éditeur - Paris.

SCHOFFLING. — Etat actuel du traitement par les Sulfonylurées et Biguanides.
Thérapiewoche 1968, *18,* 11 - 20.

STERNE J. — Mécanisme d'action des Biguanides antidiabétiques.
Presse Médicale 1964, *72,* 17.

TOURAINE R. — Accidents cutanés des traitements anti-diabétiques.
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1966. 1 volume, Flammarion éditeur - Paris.

TRAISSAC F.-J., DANGOUMAU J. — Les cytopénies dues aux sulfamides hypoglycémiants.
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1968. 1 volume, Flammarion éditeur - Paris.

Imprimerie du Sud - Toulouse

Dépôt légal n° 820